Wirkung und Nebenwirkung der hochdosierten Vitamin A-Therapie bei Hautkrankheiten

Eine Literaturübersicht mit eigenen Beobachtungen bei Psoriasis und Mykosis fungoides

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von

Karl-Heinz Jansen

Saarbrücken

1972

Druck:
Universitätsbibliothek Saarbrücken

Aus der Hautklinik der Universität des Saarlandes,
Homburg/Saar
Direktor: Prof. Dr. med. F. Nödl

Wirkung und Nebenwirkung der hochdosierten Vitamin A-Therapie bei Hautkrankheiten.

Eine Literaturübersicht mit eigenen Beobachtungen bei Psoriasis und Mykosis fungoides.

I N A U G U R A L D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung der Doktorwürde der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT DER

UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

1971

vorgelegt von

Karl-Heinz Jansen

geb. am 19.6.194o in Altenhundem/Westf.

Dekan: Prof. Dr. med. H. Kulenkampff
Referent: Prof. Dr. med. A. Schimpf

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Promotionsdatum: 16.2.1972

Inhaltsverzeichnis

Seite:

A. EINLEITUNG 3

B. LITERATURÜBERSICHT

1) Chemie, Vorkommen, Resorption und Stoffwechsel von Vitamin A 6

2) Die Vitamin A-Mangelkrankheit 8

3) Die akute A-Hypervitaminose 9

4) Die chronische A-Hypervitaminose 12

5) Experimentelle Ergebnisse über Vitamin A .. 16

6) Klinische Ergebnisse der oralen Vitamin A-Behandlung bei Hautkrankheiten .. 21

C. EIGENE UNTERSUCHUNGEN 28

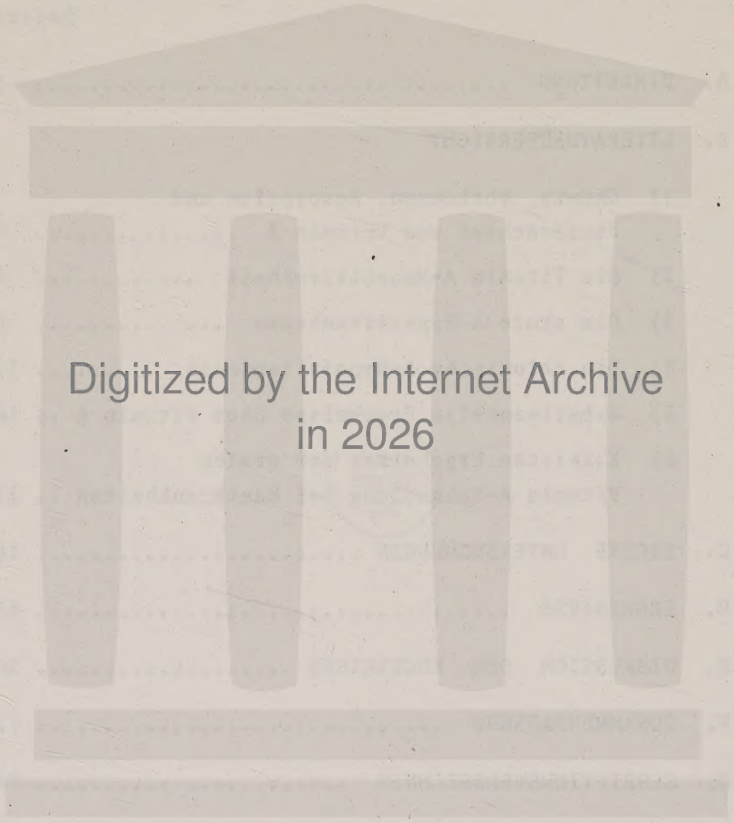
D. ERGEBNISSE 43

E. DISKUSSION DER ERGEBNISSE 59

F. ZUSAMMENFASSUNG 72

G. SCHRIFTTUMSVERZEICHNIS 74

LEBENSLAUF 83



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41542725_0038

A. EINLEITUNG

Bei den Versuchen von HOEFER-JANKER, SCHEEF und BLUMENBERG, die primäre oder erworbene Resistenz fortgeschrittener Malignome gegenüber Zytostatika und ionisierenden Strahlen mit toxischen Vitamin A-Dosen zu durchbrechen, zeigte sich ein überraschender Nebeneffekt. Zwei Krebskranke mit Psoriasis kamen nach 3o Millionen IE Vitamin A, innerhalb weniger Tage verabfolgt, zu einer Vollremission der psoriatischen Hauterscheinungen. Die perorale Vitamin A-Therapie einiger Hautkrankheiten, die durch eine Verhornungsanomalie gekennzeichnet sind, ist seit Jahrzehnten bekannt. Jedoch blieben alle bisherigen Versuche, auch die Psoriasis mit Vitamin A zu behandeln, erfolglos. Das wird einerseits auf eine zu niedrige Dosierung, andererseits auf eine mangelnde Resorption der bisher im Handel befindlichen Vitamin A-Präparate zurückgeführt. Das im Rahmen der Tumortherapie angewandte A-Mulsin-Hochkonzentrat enthält in 1oo g Emulsion 3o Millionen IE Vitamin A. Damit glaubten o.g. Autoren, eine auch für die Behandlung der Psoriasis ausreichend hohe Dosierungsmöglichkeit gefunden zu haben. Ihre Mitteilungen über eine erfolgreiche Behandlung der Psoriasis mit Vitamin A bei 12 Kranken gaben Anlaß, bei hartnäckigen und der äußerlichen Therapie nur schwer zugänglichen Fällen von Psoriasis den Versuch zu machen, diese mit toxischen Dosen Vitamin A zu beeinflussen.

HOEFER-JANKER, KHAZNE und SCHEEF berichteten 1969 über erste klinische Erfahrungen mit toxischen Vitamin A-Dosen im Rahmen der radiologischen und zytostatischen Tu-

mortherapie. Dabei zeigte sich, daß die kombinierte Behandlung von Tumoren verschiedener Lokalisation und unterschiedlicher Histologie mit Bestrahlung und Endoxan durch gleichzeitige Applikation toxischer Vitamin A-Dosen wesentlich in ihrer Wirkung gesteigert werden konnte. In einigen Fällen konnten sogar ausgedehnte Metastasen mit dieser Behandlungsmethode zum Verschwinden gebracht werden. Das Problem der Resistenzentwicklung von Tumorzellen gegenüber der Strahlen- bzw. der Zytostatikatherapie stellte sich uns bei der Behandlung der Mykosis fungoides. Auch wir gingen von der Überlegung aus, die Tumorzellen durch hochdosierte Vitamin A-Gaben einer erneuten radiologisch-zytostatischen Therapie zugänglich zu machen.

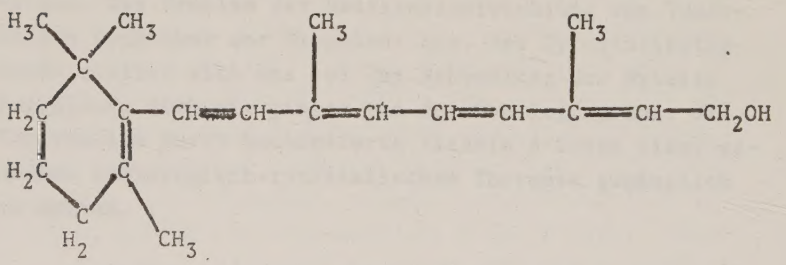
In der vorliegenden Arbeit wird zunächst ein Überblick über Chemie, Vorkommen, Resorption und Stoffwechsel des Vitamin A gegeben. Nach Schilderung der Vitamin A-Mangelkrankheit werden an Hand der Literatur die verschiedenen klinischen Bilder der A-Hypervitaminose abgehandelt. Die bisherigen Erfahrungen mit Vitamin A in der Behandlung bestimmter Hautkrankheiten sollen erörtert werden. Obwohl eingehende Untersuchungen an Tier und Mensch den biochemischen und pharmakodynamischen Wirkungsmechanismus des Vitamin A nicht klären konnten, soll kurz auf die experimentelle Grundlagenforschung eingegangen werden.

An Hand von 15 Kranken - 11 Psoriatiker und 4 Fälle von Mykosis fungoides -, die mit Vitamin A behandelt wurden, sollen die von uns gemachten Beobachtungen hinsichtlich Wirkung und Nebenwirkung der hochdosierten Vitamin A-Therapie beschrieben werden.

In der anschließenden Diskussion werden die Ergebnisse dieser Therapie mit denjenigen in der Literatur beschriebenen Befunden verglichen. Ferner wird versucht, die bei den eigenen Kranken gewonnenen Erkenntnisse in die im Experiment gefundenen Untersuchungsergebnisse einzuordnen.

B. 1) Chemie, Vorkommen, Resorption und Stoffwechsel von Vitamin A

Das Vitamin A ist ein farbloser, fettlöslicher Alkohol mit folgender Konstitutionsformel:



Es findet sich nicht in pflanzlichen Nahrungsmitteln, wohl aber in tierischen und hier besonders in der Leber. Auch bei völligem Fehlen einer Zufuhr des Vitamins braucht es noch nicht zu Mangelerscheinungen zu kommen, da der Organismus imstande ist, das Vitamin aus Vorstufen, den sogenannten Provitaminen, selbst zu bilden.

Als solche Provitamine kommen die verschiedenen Karotine in Frage, wobei vor allem das gelbe Pflanzenpigment β-Karotin eine entscheidende Rolle spielt. Dieses Provitamin setzt sich, ebenso wie das Vitamin A selbst, aus Isoprenmolekülen zusammen, also aus Kohlenwasserstoffen, welche in der Natur auch zum Aufbau zahlreicher anderer Verbindungen, beispielsweise des Chlorophylls, eine Rolle spielen. Bei Menschen wird das Provitamin vornehmlich in der Darmschleimhaut in Vitamin A

umgewandelt. Theoretisch werden zwei Moleküle Vitamin A aus einem Molekül β-Karotin gebildet, doch ist die praktische Ausbeute meist geringer, wohl wegen teilweiser Zerstörung des Karotinmoleküls. Das zu dieser Umwandlung erforderliche Ferment Karotinase wird durch Thyroxin aktiviert, so daß bei einer Hypothyreose der Umbau von Karotin in Vitamin A blockiert ist. Im Darmlumen wird die Alkoholform des Vitamin A durch Esterasen des Pankreassaftes mit höheren Fettsäuren, vor allem Palmitinsäure, verestert und erst dann in die Darmzelle transportiert. Der Abtransport der Vitamin A-Ester erfolgt über die Lymphwege in den Ductus thoracicus. Auf dem Blutwege gelangt es zu den Kupfer'schen Sternzellen der Leber und wird dort an bestimmte Lipoproteine gebunden. Nach ihrer Verseifung durch eine spezifische Esterase entsteht die biologisch aktive Form des freien Vitamin A, die Alkoholform, die in den Leberzellen gespeichert wird. Etwa 9o % des gesamten Vitamin A des Körpers findet sich in der Leber (beim gesunden Erwachsenen bis 3oo µg/g Leber). Die Höhe der Vitamin A-Konzentration im menschlichen Blutplasma wird überwiegend durch den freien Vitamin A-Alkohol, Retinol, bestimmt. Diese Fraktion wird beim Gesunden aus den Vitamin A-Leberspeichern praktisch konstant gehalten. Erst nach monate-, meist jahrelangem Vitamin A-Mangel sinkt die Vitamin A-Konzentration im Blutplasma gesunder Erwachsener ab.

B. 2) Die Vitamin A-Mangelkrankheit

Um die Funktion des Vitamin A im Organismus aufzuzeigen, soll im folgenden kurz auf das relativ gut abgrenzbare Krankheitsbild der A-Hypovitaminose eingegangen werden. Es gibt mehrere Ursachen des Vitamin A-Mangels: 1. unzureichendes Vitamin A-Angebot in der Nahrung, 2. Resorptionsstörung als Folge von Cholestase, Pankreasaffektion oder Alterationen der Darmschleimhaut, die zu einem Malabsorptionssyndrom führen, 3. mangelhafte Speicherung des Vitamin A bei Leberschäden und 4. vermehrter Verbrauch z.B. in der Schwangerschaft, der Stillzeit oder bei fieberhaften Erkrankungen.

Die Veränderungen bei Vitamin A-Mangel betreffen vorwiegend Gewebe ektodermaler Herkunft. Ein frühzeitiges Symptom ist die Nachtblindheit. Sie entsteht dadurch, daß Retinen (= Vitamin A-Aldehyd) in dem Rhodopsinzyklus zur Dunkelanpassung ausfällt. Gleichzeitig wird die Farbempfindlichkeit in den peripheren Teilen der Netzhaut eingeschränkt. Schließlich führt die Austrocknung der Horn- und Bindehaut durch Versiegen der Tränensekretion zur Xerosis cubi, aus der sich in schweren Fällen eine Keratomalazie und Xerophthalmie entwickelt, die zur Erblindung führen kann.

An der Haut und den Hautanhangsgebilden kommt es zu einer gesteigerten Verhornung, wobei die Epidermis das Bild einer follikulären Hyperkeratose zeigt. Die Trockenheit der Haut ist auf eine Schädigung des Schweiß- und Talgdrüsenepithels zurückzuführen. Die Schleimhäute werden bei Vitamin A-Mangel durch die Verhornung ihres Epithels in der

Sekretion und Durchlässigkeit gestört, so daß es zu Entzündungen in Form von Bronchitiden, Tracheitiden und Laryngitiden, ferner zu Ulcera ventriculi et duodeni kommen kann.

An den männlichen Geschlechtsorganen resultiert eine Aspermie als Folge einer ausgeprägten Degeneration des spermatogenetischen Gewebes. Bei der Frau führt Vitamin A-Mangel zur Metaplasie der Vaginalschleimhaut und des Endometriums im Sinne einer Keratinisierung.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß Vitamin A auf die Haut- und Schleimhautepithelien einen antikeratinisierenden Effekt ausübt.

B. 3) Die akute A-Hypervitaminose

Während über die Symptomatik der A-Hypovitaminose schon im Altertum berichtet wird, ist das Krankheitsbild der A-Hypervitaminose erst seit über hundert Jahren bekannt. Bei Eskimos und Arktisforschern führte der Genuß der Leber von Eisbär, Bartrobbe und Polarfuchs zu Vergiftungserscheinungen.

Im Jahre 1899 wollte JACKSON bei einer Polarexpedition die allgemeine Ansicht, Eisbärleber sei giftig, widerlegen. Er und der begleitende Arzt aßen jeder ein halbes Pfund Eisbärleber. Sechs Stunden später erlitten beide Attacken von heftigsten Kopfschmerzen. Als bei der gleichen Expedition Wochen später nochmals sechs Mann in Wasser gekochte Eisbärleber verzehrten, klagten alle über Kopfschmerzen und starken Brechreiz.

LINDHARD schildert 1915 die Erkrankung von 19 Mann nach Verzehr von Eisbärleber. Schläfrigkeit, Trägheit, Reizbarkeit, unwiderstehliche Schlafsucht, starke Kopfschmerzen und Erbrechen wurden beobachtet. Am zweiten Tag schälte sich die Haut von zehn Leuten zuerst fleckförmig, perioral beginnend, dann großflächig in allmählicher Ausbreitung über größere Hautflächen. In einigen Fällen beschränkten sich diese Erscheinungen nur auf das Gesicht, bei anderen waren sie generalisiert.

Ähnliche Symptome wurden in Neuseeland bei einer 6-köpfigen Familie nach Genuß von Haifischleber und dem daraus gewonnenen Öl gesehen, wobei die Vitamin A-Aufnahme auf wenigstens 1,5 Millionen IE pro Person geschätzt wurde (LONIE).

1943 gelang es RODAHL und MOORE den hohen Vitamin A-Gehalt der Eisbärleber als Ursache für die auch von ihnen beobachteten Vergiftungserscheinungen zu eruieren. Im Jahre 1949 bestimmte RODAHL den Vitamin A-Gehalt der Eisbärleber. Ein Gramm enthielt zwischen 21 9oo und 26 7oo IE Vitamin A. Tierexperimentell konnte der Autor an Ratten erweisen, daß die Vergiftungserscheinungen bei der Verfütterung von Eisbärleber mit denen von hochdosierten Vitamin A-Gaben übereinstimmten.

In jüngster Zeit berichteten NATER und DOEGLAS über Intoxikationserscheinungen bei 12 Seeleuten nach Genuß von frischer Heilbuttleber. Vier Stunden nach dem Essen klagten alle zwölf Seeleute über heftige Kopfschmerzen, Schwindel und Übelkeit. Vier Mann erbrachen. Am nächsten Tag zeigte sich bei allen eine Rötung und Schuppung der Haut, die perioral begann und sich dann über den ganzen Körper ausbreitete. Neben lokalisiertem und auch generalisiertem Juckreiz kam es bei einigen Seeleuten zu subkonjunktivalen Blutungen und Gingivitiden. Nur ein Seemann, der 3oo Gramm Leber verzehrt hatte, zeigte bei der Ankunft im Heimathafen 1o Tage später noch so schwere Hauterscheinungen, daß er einen Hautarzt aufsuchte. Bei den Laboruntersuchungen waren SGPT mit 23 mU/ml, SGOT mit 27 mU/ml und LDH mit 41o mU/ml erhöht. Die Bestimmung des Vitamin A im Serum am 1o. Tag nach dem Genuß der Heilbuttleber ergab 25o IE/ml

und erhöhte sich am 16. Tage auf 355 IE/ml. Bei sechs weiteren Seeleuten wurde 28 Tage nach der Vergiftung das Vitamin A im Serum bestimmt. Dabei schwankten die Werte zwischen 12o IE/ml und 355 IE/ml, wobei kein Zusammenhang zwischen der Menge der verzehrten Leber, der Schwere der klinischen Symptomatik und der Höhe des Vitamin A-Gehaltes im Serum ermittelt werden konnte.

Aus den Einzelkasuistiken ist ersichtlich, daß die Ursache der akuten A-Hypervitaminose beim Erwachsenen auf Genuß von Tierprodukten zurückgeht, die exzessive Dosen Vitamin A enthalten. Auf die Unterschiede zwischen dem charakteristischen und einheitlichen Krankheitsbild der akuten Vitamin A-Vergiftung und der iatrogen verursachten Vitamin A-Intoxikation soll später näher eingegangen werden.

Das Bild der akuten A-Hypervitaminose im Säuglings- und Kindesalter wurde Anfang der 5Oer Jahre beschrieben, also zu einem Zeitpunkt, in dem Vitamin A in standardisierter Form als Medikament bei verschiedenen mit einer Verhornungsanomalie einhergehenden Hautkrankheiten empfohlen wurde.

1951 berichteten MARIE und SÉE über drei Säuglinge im Alter von drei, dreieinhalb und siebeneinhalb Monaten, bei denen sich 5 - 6 Stunden nach Applikation von 3oo ooo IE Vitamin A in öliger Lösung Zeichen einer meningealen Reizung mit Erbrechen, Opisthotonus, Somnolenz und Fieber bis 39° C ausbildeten, die 16 - 18 Stunden später wieder verschwanden, während sich gleichzeitig die große Fontanelle so stark hervorwölbte, daß sie das Schädelniveau um Fingerbreite überragte. Bei der Liquoruntersuchung bestanden außer mäßig erhöhtem Druck keine pathologischen Veränderungen. Da sich der als "Fontanellenhernie" bezeichnete Zustand innerhalb von 24 - 48 Stunden zurückbildete, bezeichneten die Autoren das Krankheitsbild als Hydrocephalus acutus benignus.

Weitere Mitteilungen bestätigten diese, inzwischen als Marie-Sée-Syndrom bekannt gewordenen Beobachtungen.

EHRENGUT beschrieb 1955 das gleiche Syndrom bei einem viereinhalb Monate alten Säugling mit schwerer Keratomalazie. Dabei trat die Vorwölbung der Fontanelle nach insgesamt 187 ooo IE Vitamin A auf, das in emulgierter Form verabreicht wurde. Der Autor hob die pathogenetische Bedeutung der unterschiedlichen Resorption öllöslicher und kolloidwässriger Präparate hervor. Weiterhin wurde von ihm eine Verwertungsstörung der Leber für das Vitamin A beim Zustandekommen der Intoxikation diskutiert. Der Druckanstieg des Liquor cerebrospinalis soll entweder auf eine Überproduktion der Plexus chorioidei oder auf mangelhafte Resorption zurückgehen.

KOSSEL berichtete 1966 über einen acht Monate alten Säugling, der drei Monate lang wegen einer "Sklerodermie" 32 ooo IE Vitamin A täglich erhielt. Als die Dosis verdoppelt wurde, trat plötzlich Schielen unter gleichzeitigem Vorwölben der Fontanelle auf. Das Allgemeinbefinden war mäßig beeinträchtigt. Wenige Tage nach Absetzen der Vitamin A-Medikation verschwanden alle Erscheinungen vollkommen.

B. 4) Die chronische A-Hypervitaminose

Ein anderes in seiner Symptomatik uneinheitliches Krankheitsbild stellt die chronische A-Hypervitaminose dar. Sie wurde 1951 erstmals beschrieben.

SULZBERGER und LAZAR berichteten über eine 44-jährige Frau, die im Rundfunk gehört hatte, Vitamin A diene zur Behandlung trockener Schleimhäute und zur Verhütung von Erkältungskrankheiten und dadurch angeregt, über 1 1/2 Jahre täglich 6oo ooo IE Vitamin A einnahm. Nach einem Jahr traten die ersten Beschwerden auf. Es bestanden Haar-

ausfall, der auch Augenbrauen und Wimpern, Axillar-, Genital- und Lanugobehaarung betraf, schuppende Hautveränderungen mit Pruritus, Cheilosis, chloasmaähnliche Pigmentierung an Gesicht und Nacken, follikuläre Papeln und Hyperkeratosen an den Extremitäten, akneiforme und miliumähnliche Papeln im Gesicht, weiche brüchige Fingernägel, Fissuren an Nasenöffnung und Mundwinkel, beidseitiger Exophthalmus, generalisierte Knochen- und Gelenkschmerzen ohne Veränderung im Röntgenbild und Nachtschweiße. Sämtliche Erscheinungen, mit Ausnahme des Exophthalmus, gingen nach Absetzen des Vitamin A zurück.

BIFULCO beschrieb 1953 den Fall einer 52-jährigen Frau, die über 4 Jahre täglich 1oo ooo IE Vitamin A eingenommen hatte. Nach einem Jahr traten Schlaflosigkeit und allgemeine Mattigkeit auf. Es folgten Anorexie, Haarausfall, Pigmentation an der Stirn, starke Schleimhautblutungen, Gelenkschmerzen, Berührungsempfindlichkeit der langen Röhrenknochen und pulsierender Exophthalmus mit abnormer Pulsation der Retinalvenen. Zuletzt kam es zu starken Kopfschmerzen, die ebenso wie der Exophthalmus noch 6 Monate nach Absetzen des Vitamin A bestanden, während die übrigen Erscheinungen binnen weniger Wochen abgeklungen waren.

Der 1953 von SHAW und NICCOLI mitgeteilte Fall betraf einen 25-jährigen Mann, der 2 Monate täglich 15o ooo bis 2oo ooo IE reines Vitamin A eingenommen hatte, dazu täglich 5o ooo bis 75 ooo IE in Form eines Multivitaminpräparats. Es bestand Appetitlosigkeit, Hinfälligkeit, Gewichtsverlust, Polydipsie, Polyurie, ein makulopapulöses Exanthem an der Brust bei allgemein fettiger Haut ohne Pruritus, Haarausfall, Schmerzen an den Tibiae, unteren Rippen und linker Clavicula bei negativem Röntgenbefund, Sinustachykardie bei regulären Herzverhältnissen und Lebervergrößerung. Sämtliche Erscheinungen gingen nach Absetzen des Vitamin A bald zurück.

1954 veröffentlichten GERBER und Mitarbeiter den Fall einer 28-jährigen Frau, die wegen einer Ichthyosis achteinhalb Jahre täglich 5oo ooo IE Vitamin A eingenommen hatte. Sie befand sich während dieser Zeit zehnmal in stationärer Behandlung, wobei die Vitamin A-Zufuhr wegen der vermeintlich günstigen Wirkung auf die Ichthyosis fortgesetzt wurde. Nachdem u.a. vorher die Diagnosen "Hirntumor, seröse Meningitis, chronische Enzephalitis, Virusradikuloenze-

phalitis, Psychoneurose, generalisierte Infektarthritis" gestellt worden waren, konnte nunmehr als Krankheitsbild eine chronische A-Hypervitaminose festgestellt werden. Frühzeitig traten bei dieser Kranken Harninkontinenz, Nykturie, starke Kopfschmerzen, Nausea, Schwindel, Verwaschen- und Doppeltsehen auf. Neurologische Herdsymptome fehlten. Der extrem erhöhte Liquordruck mußte operativ entlastet werden. Es folgten Schmerzen an Wirbelsäule, Rippen, Schulter-, Hüft- und Kniegelenk, die eine zunehmende, erhebliche Bewegungseinschränkung hervorriefen. Die Lippen wurden "wund und schuppend", starker Pruritus setzte ein. Auf der Bauchhaut bildete sich eine zunehmende Pigmentation. Es kam auch bei der Patientin zum Ausfall der Haupt-, Augenbrauen-, Axillar- und Lanugobehaarung. Leber und Milz waren zeitweilig vergrößert. Weiter bestanden mäßige Anämie sowie eine vorübergehende Erhöhung der alkalischen Phosphatase. Der Vitamin A-Gehalt im Serum erreichte mit dem über 5o-fachen der Norm eine bis dahin nicht verzeichnete Höhe. - Während bei den früher beschriebenen Fällen chronischer A-Hypervitaminose bei Erwachsenen wohl starke Skelettschmerzen bestanden, sich im Röntgenbild jedoch keine Veränderungen zeigten, sah man bei dieser Kranken eine Verdünnung der Schädeldecke mit hyperostotischen Veränderungen im Bereich des Stirnbeins, stellenweise Periostabhebung mit Kalkeinlagerung und Knochenneubildung am Becken, Kalzifikation an Bändern der Wirbelsäule, der Knie- und Fußgelenke, sowie an den Kapseln von Schulter- und Hüftgelenken. Nach Absetzen des Vitamin A verschwanden die starken Beschwerden teils bald, teils im Laufe weniger Monate nahezu restlos. Auffällig war das Fehlen von Menstruationsstörungen. Auch bestanden keine Hämorrhagien, obwohl mehrere operative Eingriffe stattfanden. Quickwert und Gerinnungsstatus waren stets normal.

Bei den in den folgenden Jahren veröffentlichten Fällen über die chronische A-Hypervitaminose standen Symptome von seiten des Skelettsystems und Hautveränderungen im Vordergrund. In weiteren Arbeiten wird über Leberschwellung (RUST; ELLIOTT u. DRYER; MORRICE et al.), Hypoprothrombinämie (RUST; RAASCHOU-NIELSEN), A- oder Hypomenorrhoe (RUST; MORRICE et al.) und Papillenödem (OLIVER; MORRICE et al.) nach chronischer Vitamin A-Zufuhr berichtet. Wie

unterschiedlich das Beschwerdebild sein kann, zeigt ein erst in jüngster Zeit veröffentlichter Fall.

FEDOTIN berichtet über eine 18-jährige Studentin, die - nachdem sie 4 Jahre lang täglich 15o ooo IE Vitamin A eingenommen hatte - über generalisierte Kopfschmerzen, Ohrensausen und Doppeltsehen klagte. Bei der Untersuchung wiesen ein Papillenödem und charakteristische EEG-Veränderungen auf einen erhöhten intrakraniellen Druck hin. Es bestanden weder Hautveränderungen, noch Knochen- oder Gelenkbeschwerden. Zahlreiche Labor- und Röntgenuntersuchungen ergaben keine pathologischen Befunde. Der Vitamin A-Gehalt im Serum war mit 384 IE/ml mäßig erhöht. Nach Absetzen des Vitamin A verschwanden alle vorherigen Symptome. Gleichzeitig kehrte der Vitamin A-Spiegel im Serum zur Norm zurück.

Bei Säuglingen ist die Symptomatik der chronischen A-Hypervitaminose ähnlich wie bei der akuten Vitamin A-Intoxikation.

DRAHLÖS und SLÖRDAHL beschrieben den Fall eines 7 Monate alten Jungen, der über einen Zeitraum von mehr als drei Monaten täglich 8o ooo IE wasserlösliches Vitamin A bekam. Außer Allgemeinsymptomen wie Unruhe, Reizbarkeit, subfebrilen Temperaturen und Appetitlosigkeit bestand ein chronischer Hydrozephalus mit auffallender Kraniotabes. Röntgenologisch konnten am Knochensystem kortikale Hyperostosen nachgewiesen werden.

WOODWARD et al. sahen bei einem 4 Monate alten Säugling, dem vom vierten Lebenstag an täglich 71 5oo IE Vitamin A zugeführt wurden, eine vorgewölbte Fontanelle bei gesteigertem intrakraniellem Druck, Erbrechen, Schläfrigkeit, Hyperostosen und eine fleckförmige Alopezie.

Bei älteren Kindern, deren Fontanelle bereits geschlossen ist, gleicht die Symptomatik dem Bild der chronischen A-Hypervitaminose des Erwachsenen. Im Vordergrund stehen Juckreiz, Anorexie, Verstopfung, Alopezie, trockene aufgesprun-

gene Lippen und makulopapulöse Hautveränderungen mit Schuppung sowie Extremitätenschmerzen (NAZ u. EDWARDS; AMMANN et al.; REYERSBACH et al.). Die Laboruntersuchungen ergaben eine Hypoprothrombinämie und eine Erhöhung der alkalischen Phosphatase.

B. 5) Experimentelle Ergebnisse über Vitamin A

Die ersten Mitteilungen über die toxische Wirkung des Vitamin A stützen sich auf Tierversuche und stammen aus den 30-er Jahren. Bei Ratten beobachtete man nach hohen Dosen von Vitamin A Wachstumsstillstand, Gewichtsverlust sowie Organveränderung in Form von nekrotisierender Glomerulonephritis mit Verkalkungen, Parenchymveränderungen in Leber und Milz, Schädigungen am Endothel, Retikuloendothel und an den Hoden (DRIGALSKI u. LAUBEMANN). Mäuse, die an einer Überdosierung von Vitamin A starben, zeigten nach Autopsie eine Verfettung der Kupfer'schen Sternzellen, der Milzpulpazellen sowie der Kapillarendothelien von Niere und Lunge (DOMAGK u. DOBENECK). Als Ursache ausgedehnter Hämorrhagien konnte eine Hypoprothrombinämie festgestellt werden (LIGHT et al.).

Eine weitgehend vom Grad der Überdosierung abhängige Beeinflussung des endokrinen Systems fanden MATTEINI und ARCANGELI bei Meerschweinchen und Kaninchen. Mittelstarke Überdosierung rief Reizung der eosinophilen Zellen der Hypophyse, der Nebennierenrinde, der Gonaden und des Pankreas hervor bei gleichzeitiger Hemmung der Schilddrüsenaktivität.

Starke Überdosierung führte hingegen zur Vermehrung der basophilen Zellen der Hypophyse, zu ausgeprägter Überfunktion der Schilddrüse mit Strumabildung und bilateralem Exophthalmus und zu weitgehender Atrophie von Thymus, Pankreas und Gonaden, ferner wurde eine Hypertrophie der Nebenschilddrüse beobachtet. HOHLWEG gab kastrierten Rattenweibchen 12 Tage lang täglich 6o ooo IE Vitamin A. Auf eine am 11. und 12. Tag verabreichte Östrogendosis blieben die typischen Änderungen des Vaginalsekrets aus. Diese Hemmung ließ sich noch 8 Tage nach Absetzen des Vitamin A nachweisen. Man erklärte diese Tatsache mit der differenzierungshemmenden Wirkung des Vitamin A auf das Epithel, wodurch die differenzierungsfördernde Wirkung des Follikelhormons verhindert wird.

Angeborene Mißbildung beobachtete 1953 COHLAN bei Ratten. Nur 1o % der tragenden Weibchen, die von 2. - 16. Schwangerschaftstag je 35 ooo IE Vitamin A täglich per os erhielten, brachten lebende Junge zur Welt. Über die Hälfte der Jungtiere wies Schädeldefekte mit Hirnvorfall auf. Einige zeigten zusätzlich Lippen- und Gaumenspalten sowie gestörte Augenentwicklung. Diese Versuchsergebnisse konnten 1964 von GIROUD bestätigt werden, der zusätzlich Mißbildungen des Herzens und des Zentralnervensystems fand. Bei Experimenten mit Schweinen zeigte sich, daß eine extrem hohe Dosis Vitamin A, die am Anfang der Trächtigkeit zugeführt wurde, Mißbildungen der Augen, des Herzens und des Urogenitalsystems der Neugeborenen verursachte (PALLUDAN).

Knochenveränderungen bei chronischen Vitamin A-Intoxikationen, die beim Menschen erst Anfang der 5O-er Jahre röntgenologisch nachgewiesen wurden, fand man im Tierversuch

schon in den 30er Jahren (COLLAZO u. RODRIGUEZ). Bei Ratten wurde über multiple Extremitätenfrakturen in der Diaphysengegend berichtet, wobei sich ein umfangreicher transparenter Kallus mit auffällig langsamer Resorption bildete.

Auch Hautveränderungen nach hohen Dosen Vitamin A konnten im Tierexperiment reproduziert werden. 1949 sahen STUDER und FREY bei Ratten nach 4o ooo IE Vitamin A per os eine Proliferation des Stratum germinativum mit Verbreiterung der Epidermis auf das Drei- bis Vierfache. Ähnliche Veränderungen, die auf den Ort der Einwirkung beschränkt waren, konnten nach lokaler Applikation großer Mengen Vitamin A auf die Haut erwachsener Ratten beobachtet werden (SABELLA et al.). Genaueren Einblick über die Rolle des Vitamin A bei der Epithelverhornung geben die Untersuchungen von FELL und MELLANBY, die 1953 über die Auslösung einer Metaplasie in den Gewebskulturen von Hühnerektoderm berichteten. Explantaten von Rumpf und Gliedmaßen 6 - 8 Tage alter Embryonen wurden große Mengen Vitamin A zugesetzt. Danach blieb die Epithelverhornung aus. Die Differenzierung erfolgte vielmehr in schleimbildendes, häufig Flimmern aufweisendes Epithel, normaler Nasenschleimhaut ähnlich. Nach Überführung des Explantates in normales Milieu verlief die Differenzierung beschleunigt, jedoch weitgehend atypisch.

Die histologischen Befunde an der Haut von Menschen, die hohe Dosen Vitamin A eingenommen haben, sind spärlich und geben kaum Einblick in den Wirkungsmechanismus des Vitamin A auf die menschliche Haut. Erstmals untersuchten FREY und SCHOCH 1952 die nicht befallene Haut eines Psoriati-

kers, der während 41 Tagen 1o3 Millionen IE Vitamin A erhalten hatte. Sie fanden lediglich eine etwas aufgelokkerte Epidermis, die an der Oberfläche zum Teil parakeratotisch verhornt war. Die Reteleisten waren mitosereich, im Papillarkörper sah man erweiterte Gefäße und Infiltrate von neutrophilen Leukozyten. KLANDER beobachtete 196o nach intrakutaner Injektion von 5o ooo IE Vitamin A eine Hypertrophie der epidermalen Zellage mit einer Verminderung der Dicke des Stratum corneum. NATER und DOEGLAS fanden nach akuter Vitamin A-Intoxikation eine Hyperkeratose, Granulose und Akanthose der menschlichen Epidermis sowie Gefäßerweiterungen in der Cutis.

Um die Wirkung von hohen Dosen Vitamin A auf die menschliche Epidermis genauer zu analysieren, zählten HUNTER und PINKUS die mit einem Klebestreifen von den oberflächlichen Hautschichten abgelösten Hornzellen vor und nach Behandlung mit Vitamin A. Sie kamen zu dem Ergebnis, daß 3o Tage nach Einnahme von täglich 15o ooo IE Vitamin A die Zahl der abgerissenen Hornzellen signifikant kleiner war als vor der Behandlung. Bei Untersuchungen über die Wirkung von Vitamin A auf die Mitoseaktivität der Basal- und Stachelzellschicht erhielten PINKUS et al. 1964 folgende Resultate: Die Anzahl der Mitosezellen in der Epidermis, die durch mehrfaches Loslösen der obersten Zellschicht mit einem Klebestreifen gesteigert wurde, sank 3o Tage nach Verabreichung von 15o ooo IE Vitamin A ab. Gleichzeitig stieg die Anzahl der kernhaltigen Zellen im Stratum basale, Stratum spinosum und Stratum granulosum. Diese Befunde lassen sich dahingehend interpretieren, daß Vitamin A einerseits die durch Reizung gesteigerte Mitoseaktivität der Basal- und Stachelzellschicht und andererseits die Um-

wandlung kernhaltiger Zellen zu Hornzellen verlangsamt. Der genaue Wirkungsmechanismus von Vitamin A im Zellstoffwechsel ist nicht bekannt. Man hat an menschlichen und tierischen Zellen bei einer A-Hypervitaminose festgestellt, daß Vitamin A die Lipoproteinmembranen durchdringt und eine Schwellung der Mitochondrien verursacht. Aus den Lysosomen setzen hohe Dosen Vitamin A proteolytische Fermente frei (ROTHBERG; JARRETT und SPEARMAN). Auch die Rolle des Vitamin A in der Biochemie der Epidermis ist weitgehend ungeklärt. Normalerweise verliert die Epidermiszelle bei der Verhornung die Fähigkeit, Mukopolysaccharide zu produzieren. Vitamin A verhindert eine Keratinisierung, indem es in den Zellen eine Fortdauer der Synthese von Mukopolysacchariden bewirkt (ROTHBERG).

Neuere elektronenmikroskopische Untersuchungen bestätigen diese Befunde. So verglichen SAGAMI und KITANO 197o das Verhalten embryonaler Zellen von Hühnerhaut in Gewebskulturen mit und ohne Vitamin A-Zusatz. Ohne Vitamin A entwickelte sich eine Basalmembran, die Epidermiszellen von Mesenchymzellen abtrennte. An den Epidermiszellen kam es zur Ausbildung von Tonofibrillen und Desmosomen. Auch zeigte sich eine beginnende Verhornung. In den Vitamin A-haltigen Gewebskulturen war die Basalzellschicht unvollständig und unterbrochen durch interzelluläre Ausbuchtungen. Desmosomen und Tonofibrillen waren spärlich entwickelt. Geschwollene und ausgeweitete Mitochondrien mit stark ausgebildeten Cristae, ein erweitertes endoplasmatisches Retikulum sowie deutlich abgrenzbare Golgi-Apparate erinnerten an das Bild sekretproduzierender Zellen. Die Lysosomen waren zahlenmäßig vermehrt und hatten an Größe zugenommen, wobei sie vakuolig aufgelockert wirkten.

B. 6) Klinische Ergebnisse der oralen Vitamin A-Behandlung bei Hautkrankheiten

In der Dermatologie gab das charakteristische Symptom der follikulären Hyperkeratose bei der Vitamin A-Mangelkrankheit und ihre schon lange bekannte gute Beeinflußbarkeit durch Vitamin A den Anstoß dafür, dieses Vitamin bei Dermatosen therapeutisch anzuwenden, deren Charakteristikum in einer Störung des Verhornungsmechanismus liegt. Dabei glaubte man, diese ätiologisch ungeklärten Krankheitsbilder als eine Stoffwechselstörung des Vitamin A-Haushaltes deuten zu können. Als erstes kam eine Behandlung der verschiedenen Formen der Ichthyosis durch hohe Dosen von Vitamin A in Betracht. So konnte PORTER den Hautzustand bei acht von neun Ichthyotikern durch Zufuhr von Vitamin A günstig beeinflussen. MIESCHER erzielte bei sieben Patienten mit einer Ichthyosis während einer 2- bis 3-monatigen Behandlung mit täglich 2oo ooo bis 4oo ooo IE Vitamin A eine Besserung des Hautzustandes, der sich jedoch nach Absetzen des Vitamin A-Präparates wieder verschlechterte. PROCHAZKA-FISHER nahm beim Ichthyotiker eine Störung im Metabolismus des Vitamin A an. Nach den von ihm erfolgten Kontrollen des Serumspiegels liegen einerseits die Ausgangswerte für Vitamin A bei Patienten mit einer Ichthyosis niedriger als bei Gesunden, andererseits ist der Anstieg des Vitamin A im Serum bei Ichthyotikern nach peroraler Zufuhr hoher Dosen geringer. Nach seinen Ausführungen hat eine andauernde Besserung der ichthyotischen Hautveränderung auch einen andauernden A-hypervitaminotischen Blutspiegel zur Voraussetzung. TÉMIME und PRIVAT fanden bei Kranken mit Hyperkératose congénitale ichthyosiforme Normalwerte von Vitamin A im

Serum. Trotzdem konnten sie durch Zufuhr von Vitamin A eine Besserung des Hautzustandes erzielen. KALKOFF und CONRATHS bestätigten diese Ergebnisse. Sie sahen bei 17 von 2o Ichthyotikern, die mit einer Tagesdosis von 1oo ooo IE Vitamin A behandelt wurden, nach 4 - 5 Wochen eine deutliche Besserung. Bei dem Versuch, anschließend die tägliche Dosis um die Hälfte zu reduzieren, ließ sich damit nur in 6 Fällen und bei nochmaliger Halbierung der Tagesdosis in keinem Fall die erreichte Besserung völlig erhalten. Bei 8 Patienten kam es bei Abbrechen der Behandlung regelmäßig zu einem Rezidiv.

PORTER fand bei Kranken mit Keratoma palmare et plantare hereditarium einen erniedrigten Wert für Vitamin A im Serum ohne Anzeichen für einen exogenen Vitamin A-Mangel oder eine Resorptionsstörung. Nach Gabe von 1oo ooo IE Vitamin A stellten sich normale Serumwerte ein, und die Hauterscheinungen sollen sich gebessert haben. Andere Autoren konnten bei diesem Krankheitsbild keine Besserung erzielen (KALKOFF u. CONRATHS), berichten jedoch über eine erfolgreiche Behandlung von ekzematös bzw. mykotisch bedingten Hyperkeratosen der Handflächen und Fußsohlen. Beim Keratoma senile zeigte sich in vielen Fällen eine deutliche Rückbildung, während sich der Befund bei den restlichen Kranken nicht oder nur unwesentlich änderte.

Über mehr oder weniger ausgesprochene Besserung nach mehrmonatiger Vitamin A-Therapie wird bei Pityriasis rubra pilaris berichtet. KIERLAND und KULWIN beobachteten bei 31 Fällen, daß durch Vitamin A bessere Erfolge als durch andere Behandlungsmethoden erzielt werden konnten. GRACIANSKI et al. behandelten einen Patienten mit Pityriasis rub-

ra pilaris 38 Tage lang erfolgreich mit täglich 3oo ooo IE eines synthetischen Vitamin A-Präparates, ohne daß Nebenwirkungen auftraten. SCHIMPF und HERTEL konnten bei einer rezidivierend verlaufenden Pityriasis rubra pilaris anfangs nach Vitamin A und Vitamin A-Säure neben ACTH und lokaltherapeutischen Maßnahmen eine fast völlige Abheilung erzielen. Bei den nachfolgenden Rezidiven kam es unter der gleichen Therapie zur Besserung des Hautzustandes, jedoch ohne vollständige Abheilung.

In zwei Fällen von Erythrokeratodermia figurata variabilis Typ Mendes da Costa erwies eine Vitamin A-Zufuhr von 1oo ooo - 15o ooo IE täglich eindeutig eine Beeinflussung dieses Krankheitsbildes. Eine vollständige Abheilung konnte jedoch nicht erzielt werden (WULF et al.).

Kranke mit Dyskeratosis follicularis vegetans (Morbus Darier) wurden ebenfalls von vielen Autoren auf Beziehungen zum Vitamin A-Mangel untersucht und erfolgreich mit Vitamin A behandelt. LECLERCQ stellte 32 veröffentlichte Fälle zusammen, von denen nur 8 einen normalen Vitamin A-Gehalt im Serum hatten. Er nimmt eine hereditär verankerte Unfähigkeit zur Resorption von Vitamin A oder eine Störung der Umwandlung des Karotins in Vitamin A an. KALKOFF und CONRATHS konnten in einem Fall von Morbus Darier zwei Monate nach Einsetzen der Vitamin A-Behandlung erstmals seit 3o Jahren einen nennenswerten Rückgang der Hauterscheinungen verzeichnen. Jedoch begann drei Monate nach Absetzen der Vitamin A-Therapie ein Rezidiv und wenige Wochen später war der alte Hautzustand wieder erreicht.

Die Behandlung von Leukoplakien mit hohen Dosen Vitamin A

ist nach WULF allen anderen Methoden überlegen. Er weist darauf hin, daß ein normaler Serumspiegel für Vitamin A keine Aussage über eine ursächlich für diese Krankheit bestehende Resorptionsstörung des Vitamin A zuläßt. Auch JOHNSON et al. sahen bei zwölf von achtzehn Patienten nach Zufuhr von 4oo ooo IE Vitamin A täglich über drei Wochen eine Besserung der Leukoplakie.

Es ist bekannt, daß Kranke mit Akne vulgaris auf eine hochdosierte innerliche Therapie mit Vitamin A günstig ansprechen, wie u.a. DAVIDSON und SOBEL sowie MIESCHER und STARK gezeigt haben. KALKOFF und CONRATHS sahen unter alleiniger Behandlung mit 1oo ooo - 3oo ooo IE Vitamin A täglich bei 42 von 45 Aknepatienten nach 5 - 1o Wochen eine sichtbare Besserung des Hautbefundes. In den meisten Fällen erreichten sie nach weiteren 4 Wochen fast völlige Erscheinungsfreiheit. DALDERUP et al. erzielten bei 27 Patienten, die elf Monate täglich 2oo ooo IE Vitamin A eingenommen hatten, einen günstigen Effekt, jedoch keine vollständige Heilung. Durch die Bestimmung des Vitamin A-Serumspiegels versuchte PROCHAZKA-FISHER zu klären, inwieweit es sich bei den therapeutischen Erfolgen um die Beseitigung eines Vitamin A-Mangels handelte. Bei 28 Aknekranken ergaben sich im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe keine unterschiedlichen Serumwerte. Nach peroraler Belastung mit Vitamin A war die Höhe des erreichten Maximalwertes im Serum bei den Aknepatienten jedoch deutlich niedriger als bei den Gesunden. Ob dieser Befund für die Pathogenese der Akne vulgaris eine Rolle spielt, konnte nicht geklärt werden. ADAM und NIKOLOWSKI sehen in der hochdosierten Vitamin A-Therapie eine mögliche Beeinflussung des Hormonhaushalts. Nach ihren Unter-

suchungen kam es unter hohen Gaben Vitamin A zu einer verminderten Ausscheidung der 17-Ketosteroide im Urin. Da diese zum größten Teil Abbauprodukte der in Nebennierenrinde und Hoden produzierten Androgene sind, könnte das Vitamin A die den Talgdrüsenapparat stimulierende Wirkung der Androgene neutralisieren.

Da auch die Parakeratose der Psoriasis eine Dyskeratose darstellt, lag es auf Grund der bei anderen Verhornungsanomalien gemachten guten Erfahrungen mit Vitamin A nahe, auch bei der Behandlung der Psoriasis einen Versuch mit Vitamin A peroral zu machen. Erste therapeutische Erfahrungen sammelten 1954 FREY und SCHOCH. Sie behandelten 9 Patienten mit Psoriasis, wobei sie anfangs während eines Zeitraums von 1 - 3 Monaten täglich 4oo ooo IE Vitamin A verabreichten. Später wurde die Tagesdosis auf 1 - 2 Millionen IE gesteigert, zuletzt erhielten 2 Patienten zwei Monate lang täglich 2 - 4 Millionen IE Vitamin A. Obwohl sich bei allen Patienten nach Tagen bis Wochen typische Zeichen einer A-Hypervitaminose einstellten, wurde die Behandlung nicht unterbrochen. Es gelang bei einigen Patienten, die Psoriasis zu beeinflussen und auch Symptomfreiheit zu erzielen, jedoch wird wegen der zahlreichen unveränderten Hautbefunde und den während der Behandlung aufgetretenen Rezidiven nachhaltig die Ansicht vertreten, daß bei der Psoriasis weder ein Vitamin A-Mangel eine Rolle spielt, noch diese durch Vitamin A intern geheilt werden kann.

Weitere Autoren, die mit unterschiedlich hohen Dosen Vitamin A die Psoriasis zu beeinflussen versuchten, kamen zu ähnlichen Resultaten (KALKOFF und CONRATHS; BURGOON et al.).

Wenn ARRIGHI 196o bei 255 Psoriatikern in 95 % der Fälle nach Verabreichung von täglich 1oo ooo IE Vitamin A eine Besserung erzielte, können auf Grund der von dem Autoren gleichzeitig verabfolgten Fowler'schen Lösung keine Schlüsse auf eine Wirkung des Vitamin A gezogen werden. Versuche, mit innerlichen Gaben von Vitamin A-Säure die Psoriasis zu beeinflussen, machte BEER 1962 bei 2o Kranken ohne sichtbaren Erfolg. Auch die äußerliche Anwendung einer 0,1-%igen Vitamin A-säurehaltigen Salbe bewirkte zwar eine starke Hautreizung, jedoch keine Besserung der Psoriasisherde. Die gleiche Erfahrung machte STÜTTGEN 1962. Auch die lokale Applikation von reinem Vitamin A konnte keine Beeinflussung der Psoriasis erreichen (REISS u. CAMPBELL).

Andere Erfahrungen machten FORST und WEINSTEIN 1969. Nach 2-wöchiger lokaler Anwendung einer Salbe mit Vitamin A-Säure (0,1 - 0,3-%ig) sahen sie bei 24 von 26 Patienten eine Besserung der psoriatischen Hauterscheinungen. Histologisch trat an Stelle der Parakeratose ein normales Stratum corneum bei gleichzeitiger Verdickung des Stratum granulosum. WHITTLE et al. behandelten die Psoriasis bei einer Patientengruppe mit 0,1-%iger Triamcinolon-Salbe, eine andere mit der gleichen Salbenzubereitung, die jedoch zusätzlich 1oo ooo IE Vitamin A/ml enthielt. Dabei waren die Ergebnisse bei den mit der Vitamin A-haltigen Triamcinolon-Salbe behandelten Patienten deutlich besser.

Erst 1969 konnten HOEFER-JANKER, SCHEEF und BLUMENBERG über 12 Patienten berichten, bei denen die Einnahme von 2o - 3o Millionen IE Vitamin, innerhalb weniger Tage

verabfolgt, eine völlige Remission der psoriatischen Hauterscheinungen bewirkte. Bei weiteren Versuchen stellte sich jedoch heraus, daß nur etwa die Hälfte der Patienten nach einer Gesamtdosis von 3o Millionen IE erscheinungsfrei wurde. Bei der anderen Hälfte konnte erst bei weiterer Applikation eine Vollremission erzwungen werden, wobei bis zu 9o Millionen IE Vitamin A gegeben wurden. Teilweise dauerte es jedoch länger als drei Monate bis zur Erscheinungsfreiheit. In dieser Zeit litten die Patienten unter den Begleitsymptomen der A-Hypervitaminose. Weitere Untersuchungen über eine erfolgreiche Behandlung der Psoriasis mit Vitamin A liegen bisher nicht vor.

Die Frage einer Beeinflussung von malignen Tumoren beschäftigt Kliniker seit geraumer Zeit. SCHIRMACHER et al. verabreichten während der Strahlenbehandlung inoperabler Karzinome täglich 3oo ooo IE Vitamin A intramuskulär. Sie konnten teils eine Verlangsamung der Krebsentwicklung, teils einen Stillstand des Tumorwachstums feststellen. Tierversuche zeigten, daß Vitamin A die Wirkung von Zytostatika durch Sensibilisierung der Tumorzellen steigerte. ANTON und BRANDES glauben, daß Vitamin A die Tumorzelle in ihrer Struktur auflockert und so den Hemmeffekt von Cyclophosphamid verstärkt. Auf diese Untersuchungen gestützt gaben HOEFER-JANKER, KHAZNE und SCHEEF bei Malignomen, die gegenüber Cyclophosphamid und Strahlen weitgehend resistent waren, bis zu 15o Millionen IE Vitamin A. Dabei kam es bei erneuter, anschließend durchgeführter radiologisch-zytostatischer Therapie zum Verschwinden der Tumoren.

C. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Fall 1: Maria B., 71 Jahre

Diagnose: Generalisierte Psoriasis mit beginnender Psoriasis arthropathica

Familienanamnese: Keine Besonderheiten.

Eigenanamnese: Außer einer als Kind durchgemachten Rachitis nie ernstlich krank gewesen. 1961 zum ersten Mal psoriatische Schuppung an verschiedenen Körperstellen, Auswärtsbehandlung mit Salben und Arsentropfen. Besserung der in den folgenden Jahren immer wieder auftretenden Psoriasisschübe durch lokale Salbenbehandlung. Erste Klinikaufnahme 1969 wegen psoriatischer Erythrodermie. Seither rezidivierende schwere Psoriasisschübe, die teils erythrodermisch verliefen, teils zur Pustulisation neigten, wobei wiederholt stationäre Behandlung erforderlich war. Da sich die Psoriasis gegenüber der üblichen Lokalbehandlung als resistent erwies, wurden Versuche mit Griseofulvin und Synacthen gemacht. Erst nach zytostatischer Behandlung mit Methotrexat Besserung. Jetzt generalisiertes Rezidiv.

Befund: Bis auf ein Systolikum über allen Ostien unauffällig.

Hautbefund: Befallen ist das gesamte Integument. An der oberen Körperhälfte bestehen kleinfleckige Psoriasisefflo-reszenzen, während am Gesäß, am Kreuzbein und an der Dorsalseite der Oberschenkel sowie intertriginös großflächige, konfluierende, erythrodermieartige Herde bestehen.

Laborbefunde: BSG 68/115 mm n.W., Blutzuckertagesprofil 153, 2oo, 182 mg%; rotes und weißes Blutbild, Serum-Eisen, SGOT, SGPT, Kreatinin, Serum-Elektrolyte: im Normbereich.

Röntgenologisch (hiesiges Pöntgen-Institut, Direktor: Prof. Dr. Sommer): Arthritis der Fingerendgelenke beiderseits. Frühzeichen einer Arthropathia psoriatica.

Therapie und Verlauf: Da neben der üblichen Lokalbehandlung auch unter ACTH und Methotrexat keine Besserung eintrat, Beginn mit der hochdosierten Vitamin A-Therapie. Nach 6 Millionen IE starke Schuppung der Haut mit beginnender Rückbildung der psoriatischen Infiltrate vom Rande her. Bei einer Gesamtdosis von 28 Millionen IE nicht befallene Haut erosiv und hochrot, Psoriasisherde flach. Nach 42 Millionen IE Psoriasis bis auf Resterytheme abgeheilt. Sechs Tage später Rezidiv mit großflächigen, konfluierenden Erythemen und erneuter Infiltratbildung bei Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens.

Fall 2: Angelika Sch., 18 Jahre

Diagnose: Psoriasis vulgaris

Familienanamnese: Unauffällig.

Eigenanamnese: Als Kind Masern und Mittelohrentzündung. Seit 1960 vereinzelte Psoriasisherde an den Streckseiten der Extremitäten. 1969 Auftreten von zum Teil großflächigen Psoriasisinfiltraten an Armen und Beinen. Jetzt erhebliche Verschlechterung der Psoriasis im Anschluß an eine schwere Angina mit Ausdehnung der Psoriasis auf den behaarten Kopf und den Stamm. Klinikaufnahme.

Befund: Außer einer leichten Struma diffusa rechts unauffällig.

Hautbefund: Befall von Stamm und Extremitäten, dabei besonders stark die Streckseiten, ferner die Stirnhaargrenze, die Regio retroauricularis beiderseits sowie die Rima ani mit linsen- bis handtellergroßen Psoriasisinfiltraten. Starker Befall auch des behaarten Kopfes.

Laborbefunde: BSG 4/9 mm n.W.; rotes und weißes Blutbild, Nüchternblutzucker, AST, SGOT, SGPT, Kreatinin, Elektrolyte: im Normbereich.

Odontologisch (hiesige Universitäts-Zahnklinik, Direktor: Prof. Dr. Dr. Stüben): Verdacht auf odontogenes Herdgeschehen.

Otologisch (hiesige Universitäts-HNO-Klinik, Direktor: Prof. Dr. Falk): Fokusverdächtige chronische Tonsillitis.

Therapie und Verlauf: Unter der üblichen Behandlung mit Cignolin-Vaseline traten nach anfänglicher Besserung starke Hautrötungen auf. Behandlungsversuche mit kortikosteroid-, steinkohlenteer- und chrysarobinhaltigen Externa sowie eine dreiwöchige Umstimmungstherapie mit Gamma-Peptyl beeinflussen die Psoriasisinfiltrate nicht. Nach zehnwöchigem stationärem Aufenthalt Beginn mit der hochdosierten Vitamin A-Therapie. Innerhalb von 16 Tagen Einnahme von insgesamt 34 Millionen IE Vitamin A. Darunter Abflachung der Infiltrate. Zuletzt an Stelle der Psoriasisherde nur noch glatte, schuppenfreie Resterytheme mit beginnender sekundärer Pigmentation. Drei Monate später Rezidiv mit Befall des gesamten Integumentes.

Fall 3: Ruth D., 49 Jahre

Diagnose: Psoriasis guttata et nummularis

Familienanamnese: Mutter Diabetes mellitus, sonst keine Besonderheiten.

Eigenanamnese: Als Kind Masern. 1948 Entfernung eines Ovarialtumors. 1964 Entfernung des Ovars nach Tumorrezidiv. 1969 Nüchternblutzucker von 2oo mg% festgestellt. 197o nach einem schweren grippalen Infekt erstmals "Schuppenbildung" an der Nackenhaargrenze. Innerhalb von Wochen Ausdehnung auf behaarten Kopf, Stamm und Extremitäten. Jetzt erstmals stationär.

Befund: Adipositas, submandibulär vergrößerte schmerzhafte Lymphknoten, mittelblasige RGs im rechten Mittel- und Untergeschoß.

Hautbefund: Am Hinterkopf und an der Nackenhaargrenze dikke psoriatische Schuppenauflagerungen. Der behaarte Kopf ist insgesamt befallen mit Ausdehnung auch über die Stirnhaargrenze. An Stamm und Extremitäten teils vereinzelt, teils gruppiert stehende linsen- bis markstückgroße psoriatische Efflorescenzen. Im Anogenitalbereich konfluierende psoriatische Infiltrate.

Laborbefunde: BSG 11/35 mm n.W.; rotes und weißes Blutbild, AST, Kreatinin, SGOT, SGPT, Serum-Elektrophorese, Elektrolyte: Normbereich. Glukosetoleranztest nach einer Stunde 216 mg%, nach zwei Stunden 11o mg%.

Mykologisch: Zehennägel: Trichophyton rubrum.

Rö.-Thorax: Bronchopneumonische Infiltrate in beiden Lungenunterfeldern.

Otologisch: (hiesige Universitäts-HNO-Klinik, Direktor: Prof. Dr. Falk) Eine Pansinusitis bestätigt den Fokusverdacht.

Gynäkologisch (hiesige Universitäts-Frauenklinik, Direktor: Prof. Dr. Limburg): Präklimakterische Blutungsanomalie.

Therapie und Verlauf: Abschuppung mit Salizyl-Vaseline. Abbruch der anschließenden Behandlung mit Cignolin-Vaseline wegen starker Hautreizung. Nach Applikation von Chrysarobin- und Kortikosteroidsalben über vier Wochen keine Besserung des Hautbefundes. Beginn mit der Vitamin A-Therapie. Bei 15 Millionen IE langsame Abflachung der Infiltrate. Nach einer Dosis von 4o Millionen IE Vitamin A, innerhalb von 1o Tagen verabreicht, völlige Abheilung der Psoriasis. 4 Tage nach Absetzen des Vitamin A generalisiertes Rezidiv. Besserung auf erneute Vitamin A-Zufuhr. Nach vorsichtiger Reduzierung der Dosis wiederholt neue Psoriasisherde. Nach einer Gesamtdosis von 8o Millionen IE Absetzen des Vitamin A wegen starker Nebenwirkungen. Jetzt heilten unter Lokalbehandlung mit o,o5-%iger Cignolin-Vaseline sämtliche Psoriasisherde ab. Bisher keine Wiedervorstellung der Patientin.

Fall 4: Auguste P., 46 Jahre

Diagnose: Psoriasis vulgaris

Familienanamnese: Mutter mit 64 Jahren an Mastdarmkrebs verstorben. Eine Schwester allergisch gegen Wespenstiche und Nylon.

Eigenanamnese: 1947 während einer Schwangerschaft Nierenerkrankung. 1955 Nierentuberkulose beiderseits. Zwei Jahre lang tuberkulostatische Behandlung. Seit sechs bis sieben Jahren Heuschnupfen. Vor vier Monaten Auftreten von etwa linsengroßen, roten, "feinschuppenden Flecken" an Brust und Oberarmen mit leichtem Juckreiz. Auswärts Behandlung mit kortikosteroidhaltigen Externa, Kalzium i.v. sowie Antihistaminika und Kortikosteroiden per os. Nach zwischenzeitlicher Besserung Ausbreitung der Psoriasis auf Gesicht, Unterarme, Füße, später auch auf Bauch, Rükken, Hände, Unter- und Oberschenkel, Gesäß und Genitalgegend. Stationäre Einweisung.

Befund: Außer geringgradigen prätibialen Ödemen kein pathologischer Befund.

Hautbefund: An den Extremitäten großflächige, konfluierende, flache, wenig schuppende psoriatische Erytheme mit randständiger festhaftender Schuppung. Am Stamm und im Gesicht bräunlich rötliche, pfennig- bis fünfmarkstückgroße, scharf begrenzte psoriatische Effloreszenzen, z.T. mit nur feiner pityriasiformer Schuppung.

Laborbefunde: BSG 6/18 mm n.W.; rotes und weißes Blutbild, AST, Blutzucker: Normbereich. WaR: negativ.

Gynäkologisch (hiesige Universitäts-Frauenklinik, Direktor: Prof. Dr. Limburg): Klimakterische Ausfallserscheinungen, Kolpitis.

Urologisch (hiesige Urologische Universitätsklinik, Direktor: Prof. Dr. Alken): Urogenitaltuberkulose in der stabilen Heilphase mit Manifestation im Bereich beider Nieren.

Therapie und Verlauf: Keine Beeinflussung der Hauterscheinungen nach 8-tägiger Lokalbehandlung mit Salizyl-Vaseline, Cignolin-Paste, Chrysarobin-, Wilkinson- und Kortikosteroidsalbe. Beginn mit einer Vitamin A-Therapie in steigender Dosierung. Wegen starker Nebenwirkungen keine Überschreitung der Tagesdosis von 1,2 Millionen IE. Nach einer Gesamtdosis von 36 Millionen IE Vitamin A, innerhalb von 3o Tagen verabfolgt, Abklingen der Psoriasis. Entlassung mit einer Erhaltungsdosis von 75 ooo IE täglich. Nach 5 Monaten Auftreten eines Psoriasisrezidivs mit Befall der Arme, Oberschenkel, der Brust und des Rückens, hier Ausdehnung bis zum Gesäß.

Fall 5: Monika V., 2o Jahre

Diagnose: Psoriasis vulgaris

Familienanamnese: Vater mit 6o Jahren an Lungenkrebs gestorben.

Eigenanamnese: Als Kind Masern. 1966 Appendektomie und Tonsillektomie. 1959 erstmals Schuppenflechte an den Streckseiten beider Ellenbogengelenke. Seit 1966 schubweise Ausbreitung der Psoriasis auf Beine und Hände. Seither ständig in unterschiedlicher Lokalisation Psoriasis des Integumentes. Vor 6 Wochen erneuter Schub mit ausgedehntem Befall des Kopfes, der Extremitäten und des Stammes. Stationäre Aufnahme.

Befund: Außer kleinen submandibulären Lymphknoten keine Besonderheiten.

Hautbefund: An Kopf, linkem Oberlid, den Streckseiten der Extremitäten sowie an Handtellern, Handrücken und am Stamm linsen- bis handtellergroße Psoriasisinfiltrate.

Laborbefunde: BSG 9/21 mm n.W.; rotes und weißes Blutbild, Nüchternblutzucker, AST, Kreatinin, SGOT und SGPT: Normbereich. WaR: negativ. Stuhl auf Wurmeier: negativ. Urinstatus: Zucker und Eiweiß: negativ, Sediment: Kalziumoxalatkristalle, vereinzelt Leukocyten, Bakterien.

Elektrogastrogramm: Subazidität.

Gynäkologisch (hiesige Universitäts-Frauenklinik, Direktor: Prof. Dr. Limburg): Oligomenorrhoe; sonst normales Genitale.

Otologisch (hiesige Universitäts-HNO-Klinik, Direktor: Prof. Dr. Falk): Kein Hinweis auf Fokus.

Odontologisch (hiesige Universitäts-Zahnklinik, Direktor: Prof. Dr. Dr. Stüben): Kein Verdacht auf odontogenes Herdgeschehen.

Therapie und Verlauf: Entschuppung der Psoriasisherde mit Salizyl-Vaseline. Keine Besserung nach Behandlung mit Cignolin-Vaseline in steigender Konzentration (bis o,1 %). Unter chrysarobin-, kortikosteroid- und Liquor-carbonis-detergens-haltigen Externa sowie Wilkinson-Salbe Auftreten neuer psoriatischer Schübe. Vergebliche Versuche mit UV-Bestrahlung, mit Umstimmungstherapie (Gamma-Peptyl und Olobintin) und mittels Rastinon-Kur. Nunmehr Einleitung der hochdosierten Vitamin A-Therapie. Wegen starker Nebenwirkungen keine sukzessive Erhöhung der Tagesdosis möglich. Daher, je nach Grad der subjektiven Beschwerden, Tagesdosen zwischen 25o ooo IE und 2,1 Millionen IE Vitamin A. Während der 7-wöchigen Vitamin A-Applikation - Gesamtdosis 5o Millionen IE - Auftreten neuer Psoriasisschübe. Nachfolgend jedoch Abklingen der Psoriasis unter Lokalbehandlung mit 1%iger Cignolin-Benzol-Lösung. Ein Monat später Rezidiv der Psoriasis an den Extremitäten.

Fall 6: Wilhelm Sch., 32 Jahre

Diagnose: Psoriasis vulgaris

Familienanamnese: Ohne Besonderheiten.

Eigenanamnese: Außer üblichen Kinderkrankheiten nie ernstlich krank gewesen. Erstmals 1962 Psoriasis des behaarten Kopfes. In den folgenden Jahren schubweise Ausbreitung der Psoriasis auf die Extremitäten. Durch Salbenbehandlung und "Bestrahlung" anderenorts zeitweise Besserung. Dauer des jetzigen Schubes ein Jahr mit Befall auch anderer Körperpartien, wie obere Thoraxhälfte, Rükken und Glutäalgegend. Nach erfolgloser Salbenbehandlung wurde auswärts eine hochdosierte Vitamin A-Therapie durchgeführt. Nach 3o Millionen IE Vitamin A, innerhalb von 14 Tagen eingenommen, erfolgte Besserung mit verschwindenden kleinereren Herden und beginnender groblamellöser Abschuppung großer Hautareale. Nach Absetzen des Vitamin A neuer Psoriasisschub. Stationäre Einweisung.

Befund: Der klinische Allgemeinbefund bot keine Besonderheiten.

Hautbefund: Am behaarten Kopf, an den Streckseiten der oberen Extremitäten und der Unterschenkel, an den oberen Thoraxpartien und am Gesäß kräftig schuppende, nummuläre Psoriasisherde. An den Fingernägeln Foveolae und psoriatische Ölflecke.

Laborbefunde: BSG 5/12 mm n.W.; rotes und weißes Blutbild, Urinstatus, Bilirubin, Kreatinin, Transaminasen, alkalische Phosphatase, Elektrolyte, Elektrophorese: Normbereich. Quickwert 74 %, AST 6oo E, Rheumafaktor: positiv, CRP: negativ.

Otologisch (hiesige Universitäts-HNO-Klinik, Direktor: Prof. Dr. Falk): Chronische Tonsillitis, die als Fokus in Frage kommt.

Odontologisch (hiesige Universitäts-Zahnklinik, Direktor: Prof. Dr. Dr. Stüben): Verdacht auf odontogenes Herdgeschehen.

Therapie und Verlauf: Nach Abschuppung mit Salizyl-Vaseline Rückbildung der Psoriasisherde schon bei einer Konzentration von o,1 % innerhalb von drei Wochen. Über die Dauer der Rezidivfreiheit ist keine Aussage möglich, da sich der Patient unserer Beobachtung entzog.

Fall 7: Werner B., 21 Jahre

Diagnose: Psoriasis vulgaris (behaarter Kopf) mit Psoriasis pustulosa Typ Königsbeck-Barber

Familienanamnese: Unauffällig.

Eigenanamnese: Als Kind Mittelohrentzündung. In den letzten Jahren gehäuft Anginen und grippale Infekte. Seit 6 Monaten "Schuppenbildung" an Handtellern, Fußsohlen und am behaarten Kopf. Bei der Bundeswehr wurde nach Ausschluß einer Pilzerkrankung eine antiekzematöse Behandlung eingeleitet. Seit 14 Tagen Auftreten von Eiterbläschen unter den palmaren und plantaren "Schuppenherden". Angeblich erfolglose Behandlung mit kortikosteroid- und antibiotikahaltigen Salben anderenorts. Stationäre Aufnahme.

Befund: Außer vergrößerten submandibulären und zervikalen Lymphknoten kein pathologischer Befund.

Hautbefund: Im Bereich des behaarten Kopfes gerötete Infiltrate mit weichen Schuppenauflagerungen ohne Überschreitung der Stirn-Haargrenze. An Handtellern und Fußsohlen scharf begrenzte, bis fünfmarkstückgroße, leicht schuppende Erytheme mit bis glasstecknadelkopfgroßen Pusteln bzw. mit Schuppenkrustenauflagerungen.

Laborbefunde: BSG 2/5 mm n.W.; rotes und weißes Blutbild, Blutzucker, Urinstatus: Normbereich. Seroreaktionen auf Lues: negativ. AST 75o E.

Otologisch (hiesige Universitäts-HNO-Klinik, Direktor: Prof. Dr. Falk): Septumdeviation nach links, große Tonsillen mit eitrigem Exprimat beiderseits. Tonsillektomie vorgesehen, da Fokus in Betracht kommt.

Odontologisch (hiesige Universitäts-Zahnklinik, Direktor: Prof. Dr. Dr. Stüben): Lückenhaftes, kariöses Gebiß ohne Anhalt für odontogenes Herdgeschehen.

Therapie und Verlauf: Abschuppung mit Salizyl-Vaseline. Unter der Cignolin-Behandlung in steigender Konzentration Hautreizung und starker Juckreiz. Unter Lokaltherapie mit kortikosteroid-, chrysarobin- und steinkohlenteerhaltigen Externa rezidivierende Pustelschübe. Erfolglose unspezifische Reiztherapie mit Olobintin. Nach 7-wöchigem stationärem Aufenthalt Applikation von 24 Millionen IE Vitamin A innerhalb von 18 Tagen. Danach weitgehende Besserung des Hautzustandes. Nachfolgend Herdsanierung (Tonsillektomie, hiesige Hals-, Nasen-, Ohrenklinik). Vier Wochen später erneute stationäre Aufnahme wegen starkem Juckreiz, Schuppung und Pustelbildung an Handtellern und Fußsohlen. Nach nochmaliger Gabe von 33 Millionen IE Vitamin A und anschließender Folienbehandlung mit Kortikosteroidsalben Rückbildung der Hauterscheinungen. In den folgenden sechs Monaten ambulante Weiterbehandlung wegen schubweise auftretenden Rezidiven, die makroskopisch teils eine erythematösquamöse, teils eine pustulöse Ausprägung zeigten.

Fall 8: Ewald Z., 36 Jahre

Diagnose: Psoriasis vulgaris cum pustulatione

Familienanamnese: Unauffällig.

Eigenanamnese: 1951 Lungenentzündung; 1953 Arbeitsunfall mit Frakturen im Bereich des linken Mittelfußes und der Fußwurzelknochen; 1963 Appendektomie. Vor drei Monaten "Rötung und Schuppung" beider Handteller, an Daumenballen beiderseits beginnend. Innerhalb von 4 Wochen Befall der Handinnenflächen sowie der Fußsohlen. Trotz auswärts vorgenommener Salbenbehandlung Verschlechterung des Hautzustandes. Klinikaufnahme.

Befund: Außer einer Varikosis des rechten Unterschenkels kein krankhafter Befund.

Hautbefund: Handteller und Fußsohlen zeigen eine die gesamte Palmar- und Plantarfläche einnehmende scharf begrenzte Rötung mit gelblichen Schuppenauflagerungen. Prätibial beiderseits einige scharf begrenzte, nummuläre, rötliche, wenig schuppende psoriatische Efflureszenzen. An den Fingernägeln Grübchenbildung (Foveolae).

Laborbefunde: BSG 1o/18 mm n.W.; rotes und weißes Blutbild, AST, Bilirubin, Kreatinin, alkalische Phosphatase, Elektrophorese: Normbereich. SGOT 22,5 mU/ml, SGPT 27,o mU/ml; Seroreaktionen auf Lues, Latextest, CRP: negativ.

Otologisch (hiesige Universitäts-HNO-Klinik, Direktor: Prof. Dr. Falk): Kein Anhalt für Fokus.

Odontologisch (hiesige Universitäts-Zahnklinik, Direktor: Prof. Dr. Dr. Stüben): Kein Anhalt für odontogenes Herdgeschehen.

Orthopädisch (hiesige Orthopädische Universitätsklinik, Direktor Prof. Dr. Mittelmeier): Sekundär arthrotische Veränderungen im Bereich des linken Chopartgelenkes und der Metatarsalgelenke nach Mittelfußbruch und Frakturen der Fußwurzelknochen. Kein Anhalt für Arthropathia psoriatica.

Therapie und Verlauf: Während der Behandlung mit Cigelin-Vaseline kommt es palmar und plantar erstmals zur Pustelbildung. Trotz äußerlicher Behandlung mit Salizyl-, Steinkohlenteer- und Kortikosteroidsalben neue Pustelschübe. Erfolglose Umstimmungstherapie mit Olobiotin. In der fünften Woche des stationären Aufenthaltes Beginn mit der hochdosierten Vitamin A-Therapie. 16 Tage nach Einnahme von insgesamt 28 Millionen Vitamin A Abheilung bis auf eine geringgradige Rötung. Zwei Tage nach der Entlassung erneut Schuppen- und Pustelbildung an den Handtellern und später auch an den Fußsohlen. Innerhalb von 5 Wochen stetige Verschlechterung der Hauterscheinungen. Erneuter stationärer Aufenthalt. Abbruch der wiederaufgenommenen hochdosierten Vitamin A-Therapie nach 5 Tagen wegen starker Nebenwirkung. Unter Folienbehandlung mit Kortikosteroidsalben Erscheinungsfreiheit. Bisher keine Wiedervorstellung des Patienten.

Fall 9: Otto K., 73 Jahre

Diagnose: Psoriasis vulgaris

Familienanamnese: Unauffällig.

Eigenanamnese: 1917 Oberarmamputation rechts nach Kriegsverletzung. 1969 Lungenentzündung. Seit 1961 Psoriasis an den Streckseiten des Ellenbogen und am behaarten Kopf. Erster Klinikaufenthalt 1963 wegen großflächiger Ausbreitung der Herde über Stamm und Extremitäten. In den folgenden Jahren rezidivierende Psoriasisschübe mit mehrfachem stationärem Aufenthalt. Dauer des jetzigen Schubes 4 Monate. Trotz Lokalbehandlung mit Salicyl-Vaseline und kortikosteroidhaltigen Salben starker Juckreiz und Verschlechterung des Hautzustandes.

Befund: Rechter Oberarm amputiert. Lungenemphysem. Sonst unauffällig.

Hautbefund: Befall des behaarten Kopfes mit großflächigen, scharf begrenzten, erythematös-squamösen, derben Infiltraten sowie der Streckseite des linken Unterarms bis zum Handrücken und der lateralen Seite beider Unterschenkel mit typischen großflächigen psoriatischen Infiltraten.

Laborbefunde: BSG 3/1o mm n.W.; rotes und weißes Blutbild, Urinstatus, Bilirubin, Kreatinin, Harnsäure, Blutzuckertagesprofil, Elektrophorese, Elektrolyte, AST: Normbereich. SGOT 13,5 mU/ml, SGPT 13,5 mU/ml, Quickwert 94 %; Seroreaktionen auf Lues: negativ.

Rö.-Thorax (hiesige Radiologische Universitätsklinik, Direktor: Prof. Dr. Sommer): Pleurodiaphragmale Adhäsionen rechts. Lungenemphysem, substernale Struma. Kein Anhalt für aktiven spezifischen Prozeß oder Tumor.

Therapie und Verlauf: Eine 7 Wochen andauernde Lokalbehandlung mit Cignolin in steigender Konzentration beeinflußte die Psoriasis nicht. 16 Tage nach insgesamt 32 Millionen IE Vitamin A bestehen von den cignolinresistenten psoriatischen Hautinfiltraten nur noch Resterytheme. Zwei Tage nach der Entlassung Rezidiv der Psoriasis. Nach 4-wöchiger ambulanter Weiterbehandlung mit täglich 3oo ooo IE Vitamin A, bei gleichzeitiger Lokalapplikation von Kortikosteroidsalben unter Folienverbänden, klangen die Psoriasisherde bis auf diskrete Rötungen ab. Fünf Monate später Rezidiv der Psoriasis.

Fall 1o: Klaus-Peter P., 2o Jahre

Diagnose: Psoriasis vulgaris nummularis et geographica

Familienanamnese: Unauffällig.

Eigenanamnese: Außer üblichen Kinderkrankheiten nie ernstlich krank gewesen. 1965 zum ersten Mal "feine Schuppung" am behaarten Kopf. Seit einem Jahr Ausbreitung der "Schuppenherde" über Rücken, Streckseiten der Unterarme und Bauch. Auswärtsbehandlung mit verschiedenen Salben ohne wesentliche Besserung. Jetzt stationäre Aufnahme.

Befund: Der klinische Allgemeinbefund bietet keine pathologischen Besonderheiten.

Hautbefund: Befallen ist das gesamte Integument mit Ausnahme der Handteller und Fußsohlen mit münzgroßen, am Rücken und an den Extremitäten mit großflächigen, stark schuppenden Psoriasisinfiltraten.

Laborbefunde: BSG 2/3 mm n.W.; rotes und weißes Blutbild, AST, SGOT, SGPT: Normbereich. Seroreaktionen auf Lues: negativ. Urinstatus: im Sediment vereinzelt Leukozyten und Bakterien. Urinkultur mit Antibiogramm: E. coli empfindlich gegenüber den üblichen Antibiotika.

Therapie und Verlauf: Nach Abschuppung mit Salizyl-Vaseline und dreiwöchiger Behandlung mit Cignolin-Vaseline bzw. -Adeps suillus benzoatus in steigender Konzentration Abheilung der Psoriasis. Fünf Tage später Rezidiv. Beginn der hochdosierten Vitamin A-Therapie. Bei einer Gesamtdosis von 18 Millionen IE Vitamin A langsame Rückbildung der Psoriasisherde vom Rande her. Nach insgesamt 33 Millionen IE nur noch Resterytheme an Stamm und Extremitäten nachweisbar. Die Schuppenflechte im Bereich des behaarten Kopfes erwies sich als therapieresistent. Im Verlauf der nächsten zwei Monate Auftreten frischer Psoriasisherde, wobei sich der Hautzustand stetig verschlechtert.

Fall 11: Maria H., 52 Jahre

Diagnose: Psoriasis vulgaris und Dermatitis bullosa

Familienanamnese: Unauffällig.

Eigenanamnese: 1935 Steißbeinabszeß mit Fistel. Schuppenflechte seit 194o. Wegen Verschlechterung der Psoriasis erhielt die Patientin ein Jahr lang anderenorts insgesamt 1o Injektionen Volon A 4o. Jetzt Auftreten von Psoriasisherden am ganzen Körper mit Rötung und Schwellung beider Unterschenkel.

Befund: Reduzierter Allgemeinzustand bei gutem Ernährungszustand. Submandibulär tastbare Lymphknoten. Ausgeprägte Unterschenkel- und Knöchelödeme.

Hautbefund: An Rücken und Oberarmen linsen- bis pfennigstückgroße Schuppenherde, an Oberschenkeln, Gesäß sowie inguinal und submammär fünfmarkstück- bis kinderhandtellergroße Psoriasisherde mit randständiger starker Rötung, die Unterschenkel beiderseits sind hochrot geschwollen, zum Teil erosiv-nässend mit Blasen und Blasenresten.

Laborbefunde: BSG 36/72 mm n.W.; rotes Blutbild, Transaminasen, Elektrolyte: Normbereich. Weißes Blutbild: Leukozyten 1o8oo (Stab. 2 %, Segm. 66 %, Lympho. 32 %). Im Urinsediment massenhaft Leukozyten sowie Bakterien, Urinkultur und Antibiogramm: E. coli, Enterokokken empfindlich auf Ampicillin, Nitrofurantoin, Chloramphenicol, Bactrim und Urospasmon. Mykologisch (Stuhl): Candida albicans.

Otologisch (hiesige Universitäts-HNO-Klinik, Direktor: Prof. Dr. Falk): Fokusverdächtige chronische Tonsillitis.

Odontologisch (hiesige Universitäts-Zahnklinik, Direktor: Prof. Dr. Dr. Stüben): Kein Anhalt für odontogenes Herdgeschehen.

Gynäkologisch (hiesige Universitäts-Frauenklinik, Direktor: Prof. Dr. Limburg): Fleckige Kolpitis.

Therapie und Verlauf: Nach Abklingen der entzündlichen Erscheinungen an beiden Unterschenkeln Beginn einer Applikation mit Cignolin-Vaseline in steigender Konzentration ohne Beeinflussung der Psoriasis. Anschließend Behandlung mit steinkohlenteer-, schwefel-, brillantgrün- und kortikosteroidhaltigen Externa ohne Erfolg. Zur Fokussanierung Tonsillektomie (hiesige Hals-, Nasen-, Ohrenklinik). Weder eine Umstimmungstherapie mit Gamma-Peptyl noch eine zytostatische Behandlung mit Litalir und Methotrexat besserten den Hautzustand. Nach 7-monatigem stationärem Aufenthalt Beginn mit der hochdosierten Vitamin A-Therapie. Bei 5,4 Millionen IE allmähliche Abflachung der Psoriasisinfiltrate. Auf Drängen der Patientin ambulante Weiterbehandlung mit einer Tagesdosis von 9oo ooo IE. Darunter Auftreten neuer Psoriasisschübe. Daher Steigerung der Dosis auf 3 Millionen IE täglich. Jetzt kommt es zur Rückbildung der Herde. Wegen starker Nebenwirkung langsame Reduzierung der Dosis auf 15o ooo IE täglich. Nach Absetzen des Vitamin A (Gesamtdosis von 8o Millionen IE) vollständige Abheilung.

Fall 12: Doris E., 3o Jahre

Diagnose: Mykosis fungoides Stadium II/III

Familienanamnese: Unauffällig.

Eigenanamnese: 1967 aktive Lungentuberkulose mit nachfolgender tuberkulostatischer Behandlung und Kuraufenthalt. 196o erstmals Hauterscheinungen in Form von "roten schuppenden Flecken". 1961 Behandlung unter der Diagnose "seborrhoides Ekzem". In den folgenden Jahren immer "Hautausschlag" unterschiedlichster Form und Ausdehnung. Deswegen 1963 und 1966 Kuraufenthalte in Davos mit teilweiser Besserung des Hautzustandes. Erste Klinikaufnahme 1967. Histologisch: Prämykotisches Stadium einer Mykosis fungoides. Seither schubweises Auftreten von Hautinfiltraten am ganzen Körper bei zeitweise starkem Juckreiz. 1968 erstmals knotige pilzartige Hauttumore an Gesäß und Genitale, die mehrfach stationäre Behandlung in der hiesigen Klinik erforderlich machten.

Befund: Der klinische Allgemeinbefund gibt keine Besonderheiten. Starker Pruritus.

Hautbefund: Befall des gesamten Integumentes unter Bevorzugung des Stammes mit zahlreichen von markstück- bis kinderhandtellergroßen, scharf begrenzten, erythematösen Infiltraten mit geringer Schuppung, zahlreiche Exkoriationen. Perigenital und perianal mehrere bis kastaniengroße, pilzartig aufsitzende, relativ weiche, hautfarbene bis bräunlichrote Tumoren.

Laborbefunde: BSG 8/19 mm n.W.; Hb. 12,8 g%, Hämatokrit 38, Leuko. 38oo (Diff.: Stab. 1 %, Eos. 1 %, Segm. 58 %, Lympho. 4o %). Nüchternblutzucker, AST, Kreatinin, SGOT, SGPT, Elektrophorese: Normbereich.

Therapie und Verlauf: Seit 1968 mehrfach Besserung nach fraktionierter Röntgenbestrahlung (Großfeldtechnik) und zytostatischer Behandlung mit Endoxan sowie systemischer Kortikosteroidtherapie. 1969 operative Entfernung eines großen Tumors am Gesäß. Die jetzt neu aufgetretenen Tumoren sprechen kaum auf Endoxan- und Vincristin-Therapie an, daher Beginn einer hochdosierten Vitamin A-Therapie. Nach Einnahme von 43 Millionen IE bei gleichzeitiger UV-Bestrahlung flachen die Tumoren vom Rande her ab. Vier Wochen später Herde wieder prominenter.

Fall 13: Rita M., 41 Jahre

Diagnose: Mykosis fungoides (Stadium II) mit symptomatischer Mucinosis follicularis

Familienanamnese: Unauffällig.

Eigenanamnese: Außer Kinderkrankheiten 1967 mehrmals Gallekoliken ohne Ikterus. - Seit Frühjahr 1968 "plattenartige Schwellung" mit Rötung und Schuppung der Haut im Bereich beider Augenbrauen; später zum Teil Ausfall der Supercilien, im Gesicht "unreine Haut". Seit Februar 1969 auch "rote, schuppende Flecke" am Stamm und den Extremitäten. Erste Klinikaufnahme 1969. Seither wiederholt schubweises Auftreten flacher Infiltrate; zum Teil spontane Rückbildung; persistierende Infiltrate am Haaransatz und Hinterkopf. Kuraufenthalt auf Norderney ohne Beeinflussung des Krankheitsbildes. Starker Juckreiz seit Beginn der Erkrankung.

Befund: Aus dem klinischen Allgemeinbefund: Bis auf gering vergrößerte Schilddrüse unauffällig, keine vergrößerten Lymphknoten tastbar.

Hautbefund: Auf dem behaarten Kopf mehrere ca. münzgroße, derbe Infiltrate, besonders occipital, ein kinderhandtellergroßes flächiges Infiltrat oberhalb des rechten Ohres. An Augenbrauen sowie seitlichen Stirn- und Wangenpartien tumoröse, derbe, braunrote, bis fünfmarkstückgroße Infiltrate, dicht mit follikulären, bis zu glasstecknadelkopfgroßen, im Hautniveau liegenden Cysten durchsetzt, die auf Druck ein glasig fadenziehendes Exprimat entleeren. Das Gesicht wirkt insgesamt gedunsen, die Supercilien sind fast vollständig ausgefallen. Am Stamm und den Extremitäten in disseminierter Anordnung scharf begrenzte, elevierte Erytheme, zum Teil mit auffallender Betonung der Follikel und mit mehr oder weniger spitzkegeligen, reibeisenartigen, follikulären Hyperkeratosen, zum Teil auch außerhalb der Infiltrate.

Histologisch: Mykosis fungoides mit symptomatischer Mucinosis follicularis.

Laborbefunde: BSG 2o/46 mm n.W.; Blutbild: Hb. 16,o g%, Ery. 4,7 Mill., Leuco. 58oo (Diff.: Baso. 1 %, Eos. 25 %, Stab. 1 %, Segm. 44 %, Lympho. 28 %, Mono. 1 %); Thrombocyten 192 ooo. Urinstatus unauffällig; WaR, CRP, Rheumafaktor: negativ. Nüchternblutzucker, Bilirubin, SGOT, SGPT, Prothrombin, alkalische Phosphatase, Rest-N, Kreatinin, Elektrolyte, Gesamteiweiß und Cholesterin: im Normbereich. Elektrophorese und Immunelektrophorese: nur geringfügig im Sinne einer Dysproteinämie verändert. Kein Anhalt für eine Paraproteinämie.

Therapie und Verlauf: Trotz UV-Bestrahlungen, fraktionierter Rö.-Bestrahlung (Großfeldtechnik), systemischer Kortikosteroid- sowie immunosuppressiv-antimetabolischer (6 g Endoxan) Behandlung und lokaler Anwendung kortikosteroidhaltiger Externa keine wesentliche Beeinflussung der Hauterscheinungen. Jetzt wird innerhalb von 2o Tagen eine Gesamtdosis von 3o Mill. IE Vitamin A peroral gegeben. Die anschließende Endoxan-Therapie (Gesamtdosis 6 g) sowie zusätzliche Röntgenbestrahlung einzelner Tumoren im Gesichtsbereich bringen eine deutliche Abflachung.

Fall 14: Heinrich M., 58 Jahre

Diagnose: Mykosis fungoides Stadium II-III

Familienanamnese: Unauffällig.

Eigenanamnese: 1966 Herzinfarkt. Beginn der Hautkrankheit 1965 mit generalisiertem Juckreiz und Auftreten von "rötlichen Flecken" an Kopf und Nacken, die langsam größer wurden. 1966 Ausbreitung der Hauterscheinungen auf Brust, rechte Achselhöhle und behaarten Kopf. Erster Klinikaufenthalt 1967 (Histologisch: Mykosis fungoides). Seither mehrmals stationäre Behandlung wegen schubweise sich ausbildender Hauttumoren am ganzen Körper.

Befund: Der klinische Allgemeinbefund bietet keine Besonderheiten.

Hautbefund: Befall von Kopf, Stamm und Extremitäten mit rundlichen bis tomatengroßen, gut abgrenzbaren Tumoren, die an der Oberfläche teils bräunlich pigmentiert und schuppig, teils exulzeriert und superinfiziert sind.

Laborbefunde: BSG 27/56 mm n.W.; rotes und weißes Blutbild, AST, Bilirubin, SGOT, SGPT, Quickwert, Kreatinin, Elektrolyte, Urinstatus: Normbereich.

EKG (hiesige Medizinische Universitätsklinik und Poliklinik, Direktor: Prof. Dr. Krück): Linkstypischer Sinusrhythmus. Mäßiggradige vorwiegend linksventrikuläre Repolarisationsstörungen, tiefes breites Q in III, avF sowie Nehb dorsal als Ausdruck eines abgelaufenen Hinterwandinfarktes.

Therapie und Verlauf: Trotz mehrmaliger fraktionierter Röntgenbestrahlung (Großfeldtechnik), systemischer immuno-suppressiv-antimetabolischer, sowie Kortikosteroidbehandlung immer wieder schubweises Auftreten von z.T. exulzerierten Hauttumoren. Vor einem Jahr nach 30 Millionen IE Vitamin A peroral bei gleichzeitiger Röntgenbestrahlung Abflachung der ulzerösen Tumoren am behaarten Kopf und am linken Auge. Fünf Monate später erneutes Tumorwachstum. Unter einer nochmaligen hochdosierten peroralen Zufuhr von Vitamin A mit anschließender radiologisch-zytostatischer Behandlung geringfügige Rückbildung der Tumoren. Die gleiche Behandlung bringt drei Monate später eine Besserung der Hauterscheinungen. Nach vier Monaten wieder Vergrößerung mit Exulzeration der mykosiden Tumoren.

Fall 15: Heinrich R., 39 Jahre

Diagnose: Mykosis fungoides

Familienanamnese: Unauffällig

Eigenanamnese: Als Kind Masern und "doppelseitige Lungenentzündung". Seit vier Jahren Silikose. Beginn der Hautkrankheit 1967 mit einem kinderhandtellergroßen, blauroten "Knoten" am linken und rechten Oberschenkel. Innerhalb eines halben Jahres Auftreten von "rötlichen Knoten" im Gesicht und an beiden Oberarmen. Erste Klinikaufnahme 1967, klinisch als "Erythrodermie pityriasique en plaques disséminées Brocq" angesehen, histologisch entsprach der Befund jedoch einer Mykosis fungoides. Nach Röntgenbestrahlung keine Hautveränderung mehr. Jetzt erneut stationärer Aufenthalt wegen Auftreten von rötlichen, plattenartigen Infiltraten an Oberschenkeln, Bauch und oberen Extremitäten.

Befund: Außer vergrößerten Leistenlymphknoten keine pathologischen Veränderungen.

Hautbefund: Befall beider Oberschenkel, des Unterbauchs und der Oberarme mit rötlichen, derben, scharf begrenzten, das Hautniveau halbkugelig überragenden Tumoren, zum Teil im Bereich bis handtellergroßer derber Infiltrate.

Laborbefunde: BSG 2/1o mm n.W.; rotes und weißes Blutbild, AST, Nüchternblutzucker, Bilirubin, SGOT, SGPT, Kreatinin, Elektrolyte, Serum-Elektrophorese: Normbereich. Quickwert 86 %.

Therapie und Verlauf: Nach UV-Bestrahlung (bis 16 Minuten) beginn einer hochdosierten peroralen Vitamin A-Therapie, wobei innerhalb von 11 Wochen 65 Millionen IE appliziert werden. Noch während der Vitamin A-Darreichung fraktionierte Röntgenbestrahlung (Großfeldtechnik). Unter dieser Behandlung deutliche Abflachung der Hauttumoren. 1o Tage später wieder vermehrtes Tumorwachstum an Stamm und Extremitäten.

D. ERGEBNISSE

Insgesamt wurden 15 Patienten mit toxischen Dosen von Vitamin A behandelt. Die Medikation erfolgte nur in einem Falle anderenorts. Alle anderen Kranken (14) standen zu Beginn und während der gesamten Vitamin A-Therapie in stationärer Behandlung. Vier Patienten hatten eine Mykosis fungoides im Stadium der Infiltrate bzw. Tumoren. Über die 11 Patienten mit einer Psoriasis gibt Tabelle 1 einen Überblick über Bestandsdauer der Psoriasis, Dauer des jetzigen Schubes und Dauer der Therapieresistenz der Psoriasis. Die tabellarische Übersicht zeigt deutlich, daß es sich in allen Fällen um Kranke mit therapeutisch schwer beeinflußbaren Formen der Psoriasis handelt. Die Indikation für die hochdosierte Vitamin A-Behandlung ergab sich außer vom klinischen Aspekt einmal im Hinblick auf die Dauer des Psoriasisschubes und zum andern wegen der weitgehenden Resistenz der Psoriasis gegenüber der üblichen Therapie.

Die Vitamin A-Behandlung erfolgte mit dem von der Firma Mucos Emulsionsgesellschaft herausgegebenen Präparat A-Mulsin-Hochkonzentrat. Grundsätzlich wurde nach dem von der Firma vorgeschlagenen Therapieschema vorgegangen, wobei jedoch zur besseren Dosierbarkeit die Emulsion nicht teelöffel-, sondern tropfenweise verabfolgt wurde. Traten keine vom Patienten während der Behandlung geklagten Beschwerden auf, wurden am ersten Tag 600 000 IE, am zweiten Tag 1,2 Millionen IE, am dritten Tag 1,8 Millionen IE, am vierten Tag 2,4 Millionen IE und vom fünften bis elften Tag jeweils 3,6 Mil-

Tabelle 1

Fall	Bestands-dauer der Psoriasis	Dauer des jetzigen Schubes	Variante der Psoriasis	Dauer der Therapie-resistenz unter stat. Bedingungen
1	1o Jahre	12 Monate	generalisierte Psoriasis mit beginnender Psoriasis arthropathica	1o Monate
2	1o Jahre	12 Monate	Psoriasis vulgaris	1o Wochen
3	4 Monate	4 Monate	Psoriasis guttata et nummularis	4 Wochen
4	4 Monate	4 Monate	Psoriasis vulgaris	8 Tage
5	12 Jahre	6 Wochen	Psoriasis vulgaris	3 Monate
6	9 Jahre	12 Monate	Psoriasis vulgaris	unbekannt
7	6 Monate	6 Monate	Psoriasis vulgaris mit Psoriasis pustulosa Typ Königsbeck-Barber	7 Wochen
8	3 Monate	3 Monate	Psoriasis vulgaris cum pustulatione	5 Wochen
9	1o Jahre	12 Monate	Psoriasis vulgaris	7 Wochen
1o	5 Jahre	12 Monate	Psoriasis vulgaris nummularis et geographica	5 Wochen
11	31 Jahre	2 Jahre	Psoriasis vulgaris	7 Monate

lionen IE Vitamin A täglich oral verabfolgt. Stellten sich während der Behandlung bei den Kranken Nebenwirkungen ein, wurde die Dosis reduziert, Je nach klinischem Befund und körperlichem Allgemeinzustand wurde auch über die Dosis von 3o Millionen IE Vitamin A hinausgegangen, bis es zu einer deutlichen Beeinflussung der Hauterscheinungen kam.

In den vier Fällen von Mykosis fungoides wurde nach bzw. noch während Verabfolgung des Vitamin A mit einer Röntgen- bzw. Zytostatikatherapie begonnen.

Während der Behandlung wurden die von den Kranken geklagten Nebenwirkungen und die objektiv wahrnehmbaren klinischen Befunde registriert. Eine gezielte Exploration nach allen bisher bekannten Nebenerscheinungen erfolgte stets nach Abschluß der Vitamin A-Therapie. So konnten auch Beschwerden aufgedeckt werden, die weniger empfindsame Kranke ohne direkte Befragung nicht angegeben hätten. Außer den üblichen Laborbefunden wurden während der Vitamin A-Therapie vor allem BSG, SGOT und SGPT sowie die Serumelektrolyte kontrolliert.

Obwohl es die geringe Anzahl der Kranken, die mit hohen Dosen Vitamin A peroral behandelt wurden, ferner die relativ kurze Beobachtungsdauer nicht zulassen, endgültige Schlüsse über Erfolg oder Mißerfolg der Vitamin-A-Therapie zu ziehen, soll im Folgenden doch dargelegt werden, welche Resultate bei den Kranken erzielt werden konnten. Einen Überblick darüber gibt Tabelle 2. Bei den Kranken mit Psoriasis ist es offensichtlich, daß hohe Dosen Vitamin A die Psoriasisinfiltrate beeinflus-

Tabelle 2

Fall	Gesamtdosis in Mill. IE	Wirkung nach Mill. IE	Rezidive
1	42	Nach 28 Mega Psoriasisinfiltrate abgeflacht	6 Tage nach 42 Mega Rezidiv, während 9 Monate mehrere Rezidive
2	34	Nach 3o Mega erscheinungsfrei	Nach 3 Monaten generalisiertes Rezidiv
3	8o	Nach 4o Mega Psoriasisinfiltrate abgeflacht, nach 8o Mega erscheinungsfrei	3 Tage nach 4o Mega Rezidiv, nach 8o Mega erscheinungsfrei
4	36	Nach 36 Mega erscheinungsfrei	Nach 5 Monaten Rezidiv
5	5o	Nach 5o Mega erscheinungsfrei	Nach 1 Monat Rezidiv
6	3o	Nach 28 Mega einige Herde flacher	Nach 3o Mega Rezidiv
7	57	Nach 27 Mega Besserung	4 Tage nach 3o Mega Rezidiv, nach 57 Mega erscheinungsfrei, 1 Monat später Rezidiv
8	32	Nach 28 Mega erscheinungsfrei	2 Tage nach 32 Mega Rezidiv
9	31	Nach 3o Mega erscheinungsfrei	5 Monate später generalisiertes Rezidiv
1o	37	Nach 33 Mega erscheinungsfrei	2 Monate später Rezidiv
11	8o	Nach 64 Mega erscheinungsfrei	Bisher rezidivfrei
12	43	Nach 43 Mega und UV-Bestrahlung Abflachung der Tumoren	1 Monat später erneutes Tumorwachstum
13	3o	Nach 3o Mega und anschl. Endoxantherapie Abflachung	2 Monate später erneutes Tumorwachstum
14	9o	Nach je 3o Mega u. gleichzeitiger Röntgen- u. Endoxantherapie Rückbildung	Nach je 5, 3 und 4 Monaten Tumorrezidive.
15	65	Nach 65 Mega und gleichzeitiger Röntgenbestrahlung Rückbildung	1o Tage später vermehrtes Tumorwachstum

sen. Bei allen Psoriatikern kommt es zumindest zu einer vorübergehenden Erscheinungsfreiheit. Die Gesamtdosis von Vitamin A, nach der erstmals eine Wirkung auf die Psoriasisinfiltrate zu verzeichnen ist, liegt zwischen 27 Millionen und 5o Millionen IE (siehe Tabelle 2). Wie ferner aus der Übersicht (siehe Tabelle 2) hervorgeht, treten bei den meisten Patienten mit Psoriasis nach Absetzen des Vitamin A im Verlauf der Beobachtungszeit Rezidive auf. Bei 6 Patienten beträgt der Zeitraum der Erscheinungsfreiheit nur wenige Tage, wobei in 4 Fällen durch nochmalige Vitamin A-Zufuhr die Psoriasis wieder zur Abheilung gebracht werden konnte. Ein Fall mit einer auswärts vorgenommenen monatelangen systemischen Kortikosteroidtherapie erwies sich als besonders hartnäckig. Nach 7-monatigem stationärem Aufenthalt gelang es mit einer hochdosierten Vitamin A-Therapie, zuerst eine allmähliche Abflachung der Infiltrate, später eine völlige Abheilung der Psoriasis zu erzielen. Bei 2 Psoriatikern brachte eine vorher erfolglose Lokalbehandlung mit Cignolin- und Kortikosteroidsalben im Anschluß an die Vitamin A-Therapie eine deutliche Besserung. Außer drei Kranken, die sich einer Beobachtung entzogen und bei denen somit keine Aussage über die Rezidivfreiheit gemacht werden kann, kam es bei allen anderen Psoriatikern innerhalb von Wochen bis Monaten zum Auftreten frischer Psoriasiseffloreszenzen.

In den 4 Fällen von Mykosis fungoides konnte nach der Vitamin A-Therapie eine Abflachung der Hauttumoren beobachtet werden. Hier scheint das Vitamin A die Hauttumoren einer vorher nur noch wenig wirksamen Röntgen- bzw. Zytostatikatherapie wieder zugänglich gemacht zu haben.

In allen Fällen zwang aber ein erneut auftretendes Tumorwachstum zu weiterer Behandlung.

Bei allen Kranken, die mit Vitamin A behandelt wurden, kam es zu einer in der Symptomatik mehr oder weniger ausgeprägten Vitamin A-Hypervitaminose. Als Leitsymptom der am Menschen nachgewiesenen und im Tierexperiment bestätigten Liquordruckerhöhung stehen bei den Kranken Kopfschmerzen, die bei 14 der 15 mit Vitamin A behandelten Patienten auftraten. Gesamtdosen, die zwischen 600 000 und 64 Millionen IE - in den meisten Fällen zwischen 4 und 7 Millionen IE - liegen, führten zu unterschiedlich starken, meist im Stirnbereich lokalisierten Kopfschmerzen. Zur Objektivierung des Schweregrades soll die Beeinflußbarkeit durch verschiedene Pharmaka dienen. Wie aus Tabelle 3 hervorgeht, haben 5 Patienten leichte Stirnkopfschmerzen, die auch bei weiterer Dosiserhöhung erträglich sind, so daß keine diesbezügliche Therapie erforderlich war. Die meisten Patienten klagten über mittelgradige bis starke Kopfschmerzen, die hauptsächlich in die Stirngegend lokalisiert werden und unter Verabreichung von Analgetika oder einer zur Liquordruckentlastung durchgeführten diuretischen Therapie abklangen. Nur in 1 Fall bestehen auch nach o.g. Maßnahmen noch sehr starke Kopfschmerzen, die bei der Kranken trotz zusätzlicher Medikation von Dihydroergotamin nicht abklingen und zum Absetzen der Vitamin A-Therapie zwangen. Bemerkenswert war, daß Auftreten und Schweregrad der Kopfschmerzen unabhängig von der applizierten Dosis waren (siehe Tabelle 3).

Als Zeichen einer Erhöhung des Liquordruckes sind Schwindel, Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen anzusehen.

Tabelle 3

Fall	Dosis, bei der erstmals Kopfschmerzen auftraten	Art der Kopfschmerzen	Therapie	Verlauf
1	1,8 Mill.	Stirnkopfschmerzen	Analgetika	Unter Analgetika keine Kopfschmerzen
2	17 Mill.	Starke Stirnkopfschmerzen	Analgetika	Unter Analgetika Besserung
3	6,5 Mill.	Starke Stirnkopfschmerzen	Analgetika	Bei 36 Mill. stärkere Kopfschmerzen, unter Diuretika Besserung
4	1,8 Mill.	Starke Stirnkopfschmerzen	Analgetika, Diuretika, Dihydroergotamin	Unter der Therapie keine Kopfschmerzen
5	4 Mill.	Starke Stirnkopfschmerzen	Analgetika, Diuretika, Dihydroergotamin	Trotz Therapie keine Besserung, daher Vitamin A abgesetzt
6	15 Mill.	Stirnkopfschmerzen	keine	Bleiben während der gesamten Einnahmezeit bestehen
7	4 Mill.	Starke Stirnkopfschmerzen	Analgetika, Diuretika	Besserung nach Diuretika
8	4,3 Mill.	Dumpfes Gefühl in der Stirngegend	keine	Bleibt während der gesamten Einnahmezeit bestehen
9	4,5 Mill.	Stirnkopfschmerzen	Analgetika	Unter Analgetika keine Kopfschmerzen
1o	3o Mill.	Stirnkopfschmerzen	keine	Klingen nach 8 Tagen ohne Therapie ab
11	64 Mill.	Stirnkopfschmerzen	Diuretika	Besserung nach Diuretika
12	7,5 Mill.	Dumpfes Gefühl im gesamten Kopfbereich	keine	Bleibt während der gesamten Einnahmezeit bestehen
13	0,6 Mill.	Stirnkopfschmerzen	Analgetika, Diuretika	Besserung nach Diuretika
14	---	keine	keine	---
15	52 Mill.	Stirnkopfschmerzen	keine	Nach Absetzen von Vitamin A keine Kopfschmerzen

Fünf Kranke haben während und nach der hochdosierten Vitamin A-Therapie keines dieser Symptome. Bei den übrigen 1o Fällen sind die diesbezüglichen Beschwerden unterschiedlich. Zwei Kranke klagen lediglich über Schwindelzustände, in 2 Fällen ist Brechreiz das Alleinsymptom. Bei 6 Kranken tritt mittlere bis starke Nausea auf, wobei es zweimal zum Erbrechen kommt. Nur in einem Fall besteht auch 3o Tage nach Absetzen des Vitamin A noch anfallsweise Schwindelgefühl. Alle anderen Kranken wurden meist schon während, spätestens jedoch nach der Vitamin A-Therapie symptomfrei.

Die im Folgenden noch zu beschreibenden Nebenwirkungen sind vorwiegend vegetativer Art. Ob es sich dabei zusätzlich um eine Störung des endokrinologischen Gleichgewichts handelt, muß auf Grund der unterschiedlichen, zum Teil sogar gegensätzlichen Symptomatik offenbleiben. Mit zwei Ausnahmen fühlen sich alle Patienten in ihrem Allgemeinbefinden mehr oder weniger stark beeinträchtigt, wobei vor allem über Mattigkeit und Abgeschlagenheit geklagt wird. Acht Kranke berichten über gesteigerte Nervosität und Gereiztheit. Bei vier Kranken kommt es trotz gesteigerter Müdigkeit zu Schlafstörungen, demgegenüber klagen vier andere Kranke über vermehrtes Schlafbedürfnis. Ein Kranker gab an, daß er während der Zeit, in der er Vitamin A eingenommen habe, etwa 16 Stunden täglich schlief. Bei vier von sechs Kranken, die über Kältegefühl und starkes Frieren berichten, traten zusätzlich Schüttelfröste auf. Die Frage des Einflusses von Vitamin A auf den Appetit wird gegensätzlich beantwortet. Drei Kranke bemerken eine derartige Appetitsteigerung, daß der als unerträglich empfundene Heißhunger nur mit großen Speise-

mengen befriedigt werden konnte. Bei 9 Kranken hingegen ist der Appetit in unterschiedlichem Maße vermindert. Während bei 2 Kranken mit Appetitsteigerung eine Zunahme des Körpergewichts um 3 bzw. 4 kg beobachtet werden konnte, sind in 6 Fällen demgegenüber Gewichtsabnahmen von 1,5 - 3 kg, in 2 weiteren sogar von 9 bzw. 13 kg nachweisbar. Die in 3 Fällen beobachteten paroxysmalen Tachykardien bei Pulsfrequenzen zwischen 11o und 13o pro Minute bestanden nur 2 bis 3 Tage und waren voll reversibel. Zwei Kranke führen das plötzliche Auftreten von Magenbeschwerden auf die Vitamin A-Darreichung zurück. Fünf Kranke klagen über Parästhesien, die in drei Fällen auf die Akren beschränkt bleiben und in einem Fall die gesamte Körperoberfläche betreffen. Bei einer Kranken kam es zusätzlich zu neuritisartigen Schmerzen im linken, später auch im rechten Bein. Diese begannen am Gesäß und strahlten über die Wade bis in die Kleinzehe aus und sollen einen "ziehenden, reißenden Charakter" angenommen haben.

Bei sieben Kranken stellten sich Anzeichen einer Aktivierung chronischer Infekte ein, wobei 4 Kranke plötzlich über Zahnschmerzen klagten, in einem Fall konnte röntgenologisch eine Pansinusitis und in 2 Fällen ein unspezifischer Harnwegsinfekt diagnostiziert werden.

Drei Kranke klagten über Augensymptome. Gemeinsam wurde berichtet über Lichtscheu, Verwaschen- und Doppeltsehen, wobei in einem Falle noch dreißig Tage nach Beendigung der Vitamin A-Therapie diese Symptome bestanden.

Bei allen Kranken - mit einer Ausnahme - war ein mehr oder weniger starkes Austrocknen der Mund- und Na-

senschleimhäute objektiv nachweisbar, das als besonders störend und unangenehm empfunden wurde. Auch hier bestand kein Zusammenhang zwischen der Höhe der Gesamtdosis des Vitamin A und der Stärke der Nebenerscheinungen. Bei vier Kranken kam es lediglich zu einem Sprödewerden der Lippen und Austrocknen der Nasenschleimhäute, trotz Dosen von 3o Millionen IE Vitamin A und mehr. In den meisten Fällen jedoch entwickelten sich neben perlècheartigen, schmerzhaften Mundwinkelrhagaden und aufgesprungenen rissigen Lippen, die zum Teil mit borkigen Auflagerungen bedeckt waren, stark verkrustete Nasenschleimhäute, wobei die normale Schleimproduktion versiegte. Bei 2 Kranken waren auch die Augenbindehäute befallen. Brennen, Rötung und Fremdkörpergefühl deuteten auf eine Konjunktivitis hin.

Mit einer Ausnahme rief Vitamin A bei allen Kranken Alterationen im Bereich der gesunden Haut hervor, die jedoch sehr unterschiedlich waren. Im Vordergrund stand eine mehr oder minder ausgeprägte fein- bis groblamellöse Schuppung der Haut, wobei auch hier keine Korrelation zwischen Dosis des verabreichten Vitamin A und Art und Ausmaß der Hautveränderung bestand. Es ließen sich zwei Arten der Schuppung beobachten. In der Mehrzahl der Fälle sah man eine großflächige, lamellöse Schälung der Haut, wie sie nach einem Sonnenbrand auftritt, die teils auf bestimmte Körperregionen beschränkt blieb, teils generalisiert war. Im Gegensatz dazu wiesen 4 Patienten eine feine, mehlige, pityriasiforme Schuppung des gesamten Integumentes auf, ohne daß sich eine Erklärung für diesen andersartigen Schuppungsmechanismus ergab.

Sechs Kranke klagten außerdem über starken Juckreiz während der Vitamin A-Therapie, wobei offensichtlich kein Zusammenhang mit der Grundkrankheit bestand.

Über Haarschädigung klagten 6 Kranke, von denen zwei lediglich Austrocknung und Brüchigwerden der Kopfhaare merkten, 4 auch zusätzlich verstärkten Haarausfall beobachteten. In 7 Fällen wurde vor und während bzw. nach der Vitamin A-Behandlung der Haarwurzelstatus bestimmt. Wie aus Tabelle 4 hervorgeht, kam es in einem Fall zu einem dystrophischen Effluvium. Bei einer anderen Kranken, die 4 Wochen nach Absetzen der Vitamin A-Therapie über verstärkten Haarausfall klagte, ergab das Trichogramm ein gemischtes Effluvium. Bei den anderen Kranken konnte keine Veränderung des Haarwurzelstatus festgestellt werden.

Daß hohe Dosen Vitamin A einen Einfluß auf das Gerinnungssystem haben, konnte dadurch objektiviert werden, daß bei 11 Patienten während der Vitamin A-Behandlung ein mehr oder weniger starkes Nasen- oder Zahnfleischbluten nachweisbar war. Hierbei erscheint bemerkenswert, daß diese Blutungen stets erst nach Gesamtdosen von 2o und mehr Millionen IE einsetzten. Wie aus Tabelle 5 hervorgeht, waren die in drei Fällen bestimmten Quickwerte unterschiedlich stark herabgesetzt.

Die Durchführung der BSG vor und nach der Vitamin A-Therapie erwies eine mäßige bis starke Beschleunigung nach der Applikation der toxischen Vitamin A-Dosen (siehe Tabelle 6). Des weiteren erfolgten Bestimmungen der Serumtransaminasen. Dabei zeigte sich, daß bei etwa der Hälfte der Kranken nach der Vitamin A-Behandlung die Werte für SGOT und SGPT mäßig erhöht waren (siehe Tabelle 7).

Tabelle 4

Fall Nr.		A	C	T	D	Befund	Nach Vit.A in Mill.IE	A	C	T	D	Befund
1	I	99	-	1	-	physiologisch	43	62	-	1o	28	dystrophisches Effluvium
	II	98	-	2	-							
3	I	46	-	54	-	telogenes Effluvium	65	64	-	34	2	(gebessert)
	II	74	-	42	-							
4	I	83	-	13	4	physiologisch	19	97	-	3	-	physiologisch
	II	89	-	11	-							
5	I	66	-	34	-	telogenes Effluvium	28	68	-	29	3	unverändert
	II	85	-	15	-							
7	I	92	-	8	-	physiologisch	16	83	-	17	-	unverändert
	II	91	-	19	-							
8	I	78	-	22	-	Grenzwert	23	82	-	18	-	unverändert
	II	85	-	15	-							
11	I						21	82	-	8	1o	physiologisch
	II							88	-	9	3	
	I						8o	44	-	36[1]	2o[2]	toxisch gemischtes Effluvium
	II							56	-	3o[1]	14[2]	

A = Anagen-Haar (Norm 8o %)
C = Catagen-Haar (Norm 0-3 %)
T = Telogen-Haar (Norm 2o %)
D = Dystroph. Haar (Norm 0-5%)

1) größtenteils dystrophische Kolbenhaare
2) mit Widy'scher Marke

Haarwurzelstatus vor und nach Vitamin A-Zufuhr

Tabelle 5

Fall Nr.	Nach IE Vitamin A	Wert in %
6	3o Mill.	74
7	57 Mill.	82
11	5,4 Mill.	69
	8o Mill.	5o

Quickwert nach Vitamin A

Tabelle 6

Fall Nr.	BSG in mm n.W. vor Vitamin A-Therapie	Verabfolgte IE Vitamin A	BSG in mm n.W. nach Vitamin A-Therapie
1	68/115	28 Mill.	122/153
2	7/21	19 Mill.	17/4o
3	9/26	46 Mill.	55/94
4	6/18	3o Mill.	16/4o
5	5/5	31 Mill.	45/68
7	2/5	6 Mill.	5/12
8	1o/18	31 Mill.	18/37
11	4o/7o	23 Mill.	37/67
14	72/93	21 Mill.	37/64

Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit n.W.
vor und nach Vitamin A-Behandlung

Tabelle 7

Fall Nr.	Transaminasen vor der Vitamin A-Behandlung in mU/ml SGOT	SGPT	Verabfolgte IE Vitamin A	Transaminasen nach Vitamin A-Behandlung in mU/ml SGOT	SGPT
3	--	--	38 Mill. 8o Mill.	11 18	9 23
4	--	--	37 Mill.	14	9
5	--	--	31 Mill.	11	14
6	--	--	3o Mill.	9	14
7	--	--	57 Mill.	18	14
8	23	27	33 Mill.	23	63
9	14	14	32 Mill.	23	14
1o	7	7	37 Mill.	9	14
11	12	12	55 Mill. 8o Mill.	22 31	29 22
12	11	9	38 Mill.	2o	23
13	9	7	3o Mill.	2o	14
14	5	3	31 Mill.	9	7
15	9	7	23 Mill.	9	11

Serum-Transaminasen vor und nach Vitamin A-Therapie

Bemerkenswert und bisher nicht beschrieben ist das in einem Falle während der Vitamin A-Therapie aufgetretene Krankheitsbild einer Phlebitis saltans. Nach einer Gesamtdosis von etwa 6o Millionen IE Vitamin A kam es zu Thrombophlebitiden, zuerst nur am linken Unterschenkel. Zwei Wochen später, nach einer Gesamtdosis von 8o Millionen IE, bestanden weitere solche Phlebitiden am linken Oberschenkel sowie in der linken Ellenbeuge in Form roter, schmerzhaft-verdickter Venenstränge. Nach Absetzen des Vitamin A kam es innerhalb von 5 Tagen unter lokal-antiphlogistischer Behandlung sowie Injektionen von Phenylbutazon und peroralen Gaben von Azetylsalizylsäure zur Rückbildung dieser Thrombophlebitiden.

E. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

Überblickt man die Ergebnisse, die bei den 15 Kranken durch ultrahohe Vitamin A-Dosen erzielt werden konnten, muß die Frage, ob Vitamin A einen Einfluß auf die Psoriasis hat, bejaht werden. Bei allen Psoriatikern kam es im Verlauf der peroralen Vitamin A-Therapie zumindest zwischenzeitlich zur Rückbildung zuvor meist therapieresistenter psoriatischer Infiltrate. Die verabreichte Gesamtdosis, nach der bei diesen Kranken erstmals eine Besserung auftrat, liegt im Durchschnitt zwischen 27 und 5o Millionen IE Vitamin A. Bei den meisten Psoriatikern waren allerdings weitere Vitamin A-Gaben bis zur Erscheinungsfreiheit notwendig. Im Gegensatz zu den eigenen Ergebnissen berichten HOEFER-JANKER, SCHEEF und BLUMENBERG 1969 über 12 Psoriasiskranke, bei denen nach einer Gesamtdosis von 2o - 3o Millionen IE Vitamin A eine völlige Abheilung der Psoriasis beobachtet wurde.

Wenn obige Autoren bei keinem ihrer Fälle über Auftreten von Rezidiven berichten, so liegt das sicher an der relativ kurzen Nachbeobachtung. Bei den meisten unserer Psoriatiker kam es jedoch im Anschluß an die Vitamin-A-Therapie zu neuen Psoriasisschüben.

Andere Veröffentlichungen, die sich mit der Vitamin A-Therapie der Psoriasis beschäftigen, können hier als Vergleich deshalb nicht herangezogen werden, da entweder die Dosis des verabreichten Vitamin A ungleich niedriger lag (BURGOON et al.) oder Angaben über Dosierung und Behandlungsdauer überhaupt fehlen (KALKOFF u. CONRATHS).

In diesem Zusammenhang können lediglich die von FREY und SCHOCH veröffentlichten Ergebnisse mit Vitamin A bei Psoriatikern aus dem Jahre 1952 diskutiert werden. Vorgenannte Autoren behandelten 19 Psoriatiker gleichfalls mit ähnlich hohen Dosen Vitamin A. Bei zwei von acht Kranken, die täglich 4oo ooo IE Vitamin A über zwei Monate erhielten, wurde eine Besserung der Psoriasis erzielt, bei fünf Kranken blieb die Psoriasis unbeeinflußt, bei einem verschlechterte sich die Schuppenflechte. Später wurde von FREY et al. die Dosis auf 1 Million täglich erhöht, wobei in zwei von sieben Fällen die Psoriasis abheilte. Bei vier Psoriatikern zeigte sich keine Wirkung, bei einem Kranken kam es schon während der Behandlung zu einem neuen Schub. Nach nochmaliger Dosiserhöhung (täglich 2 - 4 Millionen IE Vitamin A) kam es bei zwei Kranken anfänglich zu einer Besserung. Am Ende der Behandlung blieb jedoch der eine Kranke unbeeinflußt, bei dem anderen waren neue Herde aufgetreten. Auf Grund dieser Behandlungsergebnisse gelangen die Autoren zu der Ansicht, daß die Psoriasis durch peroral verabfolgtes Vitamin A nicht zu beeinflussen ist.

Vergleicht man die Höhe der Gesamtdosis von Vitamin A, die unseren Kranken appliziert wurde, mit dem Dosierungsschema von FREY und SCHOCH, so liegen bei ihnen wohl die Einzeldosen im Durchschnitt niedriger, jedoch erstreckt sich die Behandlungsdauer über einen längeren Zeitraum (z.B. 153 Millionen IE innerhalb von 1o Monaten, 1o5 Millionen IE innerhalb von 41 Tagen).

HOEFER-JANKER, SCHEEF und BLUMENBERG verweisen darauf, daß nur mit dem von ihnen angewandten Präparat

(A-Mulsin-Hochkonzentrat) die für die pharmakodynamische Wirkung auf die Psoriasis notwendige Vitamin A-Menge resorbiert wird. Dabei werden die Nebenwirkungen des Vitamin A als Parameter der beabsichtigten iatrogenen Intoxikation herangezogen. Unter dieser Voraussetzung muß man auch bei FREY und SCHOCH eine für die pharmakodynamische Wirkung ausreichend resorbierte Menge Vitamin A annehmen, da bei allen der von ihnen behandelten Psoriatiker typische Zeichen der A-Hypervitaminose auftraten.

Die klinischen Erfahrungen mit toxischen Dosen Vitamin A, die bestehende oder erworbene Resistenz von Tumorzellen zu durchbrechen, stützen sich auf die Arbeit von HOEFER-JANKER, KHAZNE und SCHEEF. Diese Autoren berichteten bei entsprechenden Kranken über eindrucksvolle Ergebnisse. In einem Fall konnten kutane Metastasen eines Mammakarzinoms, die sich als endoxanresistent erwiesen, durch Vorbehandlung mit Vitamin A erfolgreich durch eine erneute radiologisch-zytostatische Therapie gebessert werden. Ferner wird von diesen Autoren über ein metastasierendes Melanoblastom berichtet, das sich unter Vitamin A peroral und Endoxan-Infusionen innerhalb weniger Tage in dramatischer Weise zurückgebildet haben soll. Vor allem weisen diese Autoren darauf hin, daß Neoplasmen unterschiedlichster Genese auf o.g. Therapie ansprachen.

Bei den eigenen 4 Kranken mit Mykosis fungoides zeigte sich zwar auch eine klinisch faßbare Abflachung der mykosiden Tumoren, jedoch konnte in keinem Fall - außer einer Abflachung - ein völliges Verschwinden der mykosiden Infiltrate bzw. Tumoren beobachtet werden.

Unseres Erachtens erscheint es gerechtfertigt, im Tumorstadium der Mykosis fungoides toxische Vitamin A-Dosen zu verabfolgen, da dadurch ein weiteres Medikament zur Behandlung der ohnehin oft therapieresistenten Mykosis fungoides zur Verfügung steht. Unbedingt zu berücksichtigen sind aber die teils erheblichen Nebenwirkungen der toxischen Vitamin A-Behandlung, die jeweils ein individuelles Dosierungsschema erforderlich machen.

Die bei den eigenen Kranken erhobenen Befunde über die Nebenwirkungen hoher Dosen Vitamin A sind im Bezug auf zwei Erscheinungsformen durchaus einheitlich. Einerseits kommt es bei so behandelten Fällen zu Symptomen, die auf eine Liquordrucksteigerung zurückzuführen sind und sich durch Kopfschmerzen, Nausea, Schwindelanfälle in unterschiedlichem Ausmaß äußern, andererseits traten charakteristische Veränderungen an der Haut und den Schleimhäuten auf.

So stehen auch in den Berichten über akute Intoxikationserscheinungen nach Genuß Vitamin A-haltiger Tierprodukte Zeichen einer Liquordrucksteigerung im Vordergrund, wobei Intensität und Zeitfolge der auftretenden Symptome einheitlich sind. Zwei bis acht Stunden nach dem Verzehr von Eisbärleber (JACKSON; LINDHARD), Haifischleber (LONIE) oder Heilbuttleber (NATER und DOEGLAS) kommt es zu Attaken heftigster Kopfschmerzen, die gewöhnlich in die Stirngegend lokalisiert werden, gefolgt von Brechreiz bzw. Erbrechen, Schwindel, Reizbarkeit, Müdigkeitsgefühl und unwiderstehlicher Schlafsucht. 34 - 36 Stunden später erfolgt groblamellöse Abschilferung der Haut, meist um den Mund herum beginnend, mit anschließender Ausbreitung über

das gesamte Integument. Während Kopfschmerzen, Erbrechen und Schwindel innerhalb von Stunden verschwinden, kann die Desquamation noch Tage bis Wochen bestehenbleiben.

Eine Erklärung für das Fehlen dieser ausgeprägten Symptomatik bei den von uns mit Vitamin A behandelten Kranken dürfte mit der Dosierung in Zusammenhang stehen. Die Anfangsdosis lag bei den von uns behandelten Kranken mit 6oo ooo IE Vitamin A am ersten Behandlungstag sehr niedrig, diese wurde erst im Verlauf der nächsten Tage auf maximal 3,6 Millionen IE täglich erhöht. Bei den Vitamin A-Vergiftungen durch Lebensmittel hingegen war die Gesamtmenge des bei einer Mahlzeit eingenommenen Vitamin A um ein Vielfaches höher als die von uns je verabfolgte Dosis. Nach RODAHL enthält 1 g Eisbärleber zwischen 21 9oo und 26 7oo IE Vitamin A. Wenn JACKSON berichtet, er habe 25o g Eisbärleber zu sich genommen, so ist das eine einmalige Gesamtmenge von ca. 6 Millionen IE Vitamin A. NATER und DOEGLAS teilen mit, daß Heilbuttleber 1oo ooo IE Vitamin A/g und mehr enthält, so daß - wenn nach ihrem Bericht bis zu 3oo g dieser Leber verzehrt wurden - eine einmalige Dosis von 3o Millionen IE zugeführt wurde.

Geht man davon aus, daß eine bestimmte Menge von resorbiertem Vitamin A zwangsweise zu Intoxikationserscheinungen führt, so wurde diese Menge bei den Vergiftungen schon mit einer einmaligen Dosis erreicht, während bei der von uns durchgeführten Vitamin A-Therapie erst im Verlauf von Tagen eine - zur Auslösung von Nebenwirkungen - ausreichende Menge Vitamin A resorbiert wurde. Diese Tatsache entspricht auch den klinischen Befunden. Auch die Reihenfolge, in der sich die Symptome der A-Hypervita-

minose einstellen, ist bei der durch Tierprodukte verursachten Vergiftung und den von uns mit Vitamin A behandelten Kranken weitgehend einheitlich. Zuerst treten Symptome der Liquordrucksteigerung auf, bei den Vergiftungen nach einem Zeitraum von 2 - 6 Stunden, bei der Vitamin A-Therapie jedoch erst nach einer durchschnittlichen Gesamtdosis von 4 und 7 Millionen IE Vitamin A. Hautveränderungen treten erst später auf, bei den Vergiftungen nach 24 - 36 Stunden, bei der Vitamin A-Therapie nach durchschnittlichen Dosen von 2o bis 25 Millionen IE Vitamin A, wobei eine Streubreite zwischen 3,6 Millionen IE und 3o Millionen IE besteht. Das kann einerseits auf individuell verschiedene Resorptionsverhältnisse, andererseits auf eine von Patient zu Patient unterschiedliche Empfindlichkeit gegenüber Vitamin A zurückzuführen sein. Diese Vermutung wird auch von anderen Autoren geäußert (NATER u. DOEGLAS; FREY u. SCHOCH).

HOEFER-JANKER, SCHEEF u. BLUMENBERG sahen bei ihren Kranken während der Vitamin A-Therapie bei einer Tagesdosis von 3 Millionen IE regelmäßig am 6. oder 7. Tag eine Abschilferung der Haut, die dann das gesamte Integument erfaßte und noch 1o - 14 Tage nach Absetzen von Vitamin A weiterbestand. Diese Regelmäßigkeit des Auftretens der Desquamation konnte bei unseren Kranken nicht beobachtet werden. Auch klagte nur ein Drittel der Kranken obiger Autoren über Kopfschmerzen, demgegenüber gaben 14 von 15 eigenen Kranken zum Teil heftige Kopfschmerzen an.

Obige Autoren führen einen Teil der in der Literatur angeführten Nebenwirkungen der hochdosierten Vitamin A-Therapie auf die bei der galenischen Zubereitung verwand-

ten Lösungsmittel bzw. Emulgatoren zurück. Dieser Vermutung ist aber unseres Erachtens entgegenzuhalten, daß die von uns beobachteten Nebenerscheinungen trotz Anwendung des gleichen Präparates wie HOEFER-JANKER et al., nämlich A-Mulsin-Hochkonzentrat, häufiger und vielfältiger waren.

Bisher wurden ausschließlich die Nebenwirkungen erörtert, die Folge der Liquordrucksteigerung sind, sowie Hautveränderungen (Desquamation). Läßt man die weiterhin beobachteten Nebenerscheinungen außer acht, so könnte man das bei den eigenen Kranken beobachtete Krankheitsbild mit demjenigen der akuten A-Hypervitaminose vergleichen. Jedoch beobachteten wir auch Symptome, die nur bei der chronischen A-Hypervitaminose beschrieben wurden. Das bei allen unseren Fällen beobachtete Austrocknen der Mund- und Nasenschleimhäute mit Fissurenbildung an Nasenöffnung und Lippen entspricht in charakteristischer Weise denjenigen Symptomen, die bei der chronischen A-Hypervitaminose bekannt sind (SULZBERGER u. LAZAR; RAASCHOU-NIELSEN; RUST; OLIVER; GERBER et al.).

Auf das bei drei eigenen Kranken geklagte Doppel - und Verwaschensehen wiesen schon FEDOTIN sowie GERBER et al. hin. Das Auftreten von Sinustachykardien, die wir bei drei Kranken sahen, beobachteten auch SHAW und NICCOLI. Appetitlosigkeit mit gleichzeitiger Abnahme des Körpergewichts - beim eigenen Krankengut sechs Patienten - wird von mehreren Autoren erwähnt (BIFULCO; MORRICE; RUST; RAASCHOU-NIELSEN; SHAW u. NICCOLI). Berichte über eine Appetitsteigerung mit Gewichtzunahme, die drei unserer Patienten bemerkten, konnten nicht gefunden werden.

Fast in allen Abhandlungen über die chronische A-Hypervitaminose steht das Brüchigwerden der Haare mit Haarausfall im Vordergrund der Symptomatik. Bei den eigenen Beobachtungen konnten bei fünf Kranken brüchige Haare und Haarausfall festgestellt werden. Bei einem Fall ergab der nach der Vitamin A-Therapie durchgeführte Haarwurzelstatus ein dystrophisches Effluvium, in einem anderen Fall ein gemischtes Effluvium. Im diesbezüglichen Schrifttum liegen bisher keine Untersuchungsergebnisse über erfolgte Trichogramme nach Vitamin A-Intoxikationen vor.

Die bei 11 von 15 Kranken während der Vitamin A-Therapie beobachteten Nasen- und Zahnfleischblutungen sowie die in einigen Fällen festgestellten erniedrigten Quickwerte stehen im Einklang mit den bei chronischer A-Hypervitaminose beschriebenen Schleimhautblutungen (BIFULCO), Hautblutungen (ELLIOT) bzw. einer verlängerten Prothrombinzeit (RAASCHOU-NIELSEN) und einer Hypoprothrombinämie (RUST; AMMANN et al.).

Versucht man diese bei den eigenen Kranken erhobenen Befunde in die bisher als typisch beschriebenen Krankheitsbilder der akuten oder chronischen A-Hypervitaminose einzuordnen, so erscheint dies nicht ohne weiteres möglich. Schon im Hinblick auf die Menge des verabreichten Vitamin A nimmt die von uns durchgeführte Therapie eine Stellung zwischen akuter (einmalige Einnahme mehrerer Millionen IE) und chronischer (tägliche Zufuhr von mehreren hunderttausend IE über Monate und Jahre) A-Hypervitaminose ein. So lassen sich die von uns beobachteten Intoxikationserscheinungen, die teils der akuten, teils der chro-

nischen A-Hypervitaminose adäquat sind, nur so interpretieren, daß dieselben einen Übergang zwischen akuter und chronischer A-Hyperavitaminose einnehmen, das heißt Symptome beider Krankheitsbilder umfassen.

Inwieweit sich Wirkung und Nebenwirkung der hochdosierten Vitamin A-Therapie mit den an Mensch und Tier gewonnenen Ergebnissen erklären lassen, soll im Folgenden erörtert werden.

Wie bei anderen mit einer Verhornungsanomalie einhergehenden Hautkrankheiten wurde auch bei der Psoriasis angenommen, daß dieser Erkrankung eine Störung des Vitamin A-Stoffwechsels zugrunde liegt. Die Bestimmungen des Vitamin A-Gehaltes im Serum von Psoriatikern ergaben aber unterschiedliche Resultate, wobei teils erniedrigte, teils normale Werte gefunden wurden (ROBERT; FEGELER u. RAHMANN-ESSER; ZIERZ et al.). Somit kann diese Annahme nicht bestätigt werden.

RAHMANN-ESSER und FEGELER untersuchten den Einfluß von Vitamin A auf den Protein- und RNS-Stoffwechsel im Stratum spinosum nach Entnahme von gesunder und psoriatischer Haut. Dabei fanden sie, daß Vitamin A in der Psoriasishaut eine deutliche Senkung sowohl des Protein- als auch des RNS-Stoffwechsels bewirkt. Auf Grund dieser Untersuchungsergebnisse scheint es vorgenannten Autoren angezeigt, Vitamin A auch als Therapie bei der Psoriasis einzusetzen. Nach LAWRENCE und BERN bildet sich an der Epidermis von Rattenschwänzen, wo normalerweise keine Hornschicht besteht, nach lokaler Applikation von Vitamin A ein normales Stratum corneum aus. Da auch die Parakeratose der psoriatischen Haut als Dyskeratose nicht ei-

nem regelrechten Stratum corneum entspricht, behandelten WHITTLE et al. auf Grund der von LAWRENCE und BERN gemachten Beobachtungen die Psoriasis mit Vitamin A. FORST und WEINSTEIN konnten bei Psoriatikern nach Lokalbehandlung mit Vitamin A-Säure im Bereich der Epidermis anstelle der Parakeratose ein normales Stratum corneum nachweisen. Da bei psoriatischer Haut das Stratum granulosum fehlt, wird auch der Nachweis, daß nach Vitamin A das Stratum granulosum wieder gebildet wird und zum Teil sogar verbreitert ist (STUDER u. FREY; BURGOON et al.; NATER u. DOEGLAS; JARRETT u. SPEARMAN), als Stütze der Wirkung der Vitamin A-Therapie hinsichtlich einer Normalisierung der Epidermis angesehen.

Die Ursache der nach hohen Dosen Vitamin A auftretenden Nebenwirkungen ist weitgehend unbekannt. Eine Erklärung, daß Kopfschmerzen, Schwindel, Brechreiz und Erbrechen auf eine Drucksteigerung des Liquor cerebrospinalis zurückzuführen sind, bestätigt der bei Säuglingen nach Vitamin A-Intoxikation zu beobachtende akute Hydrozephalus (MARIE-SÉE; EHRENGUT), sowie die auch bei Erwachsenen nach Vitamin A-Intoxikation gemessenen erhöhten Druckwerte (GERBER et al.). Ob dabei eine gesteigerte Produktion oder eine mangelnde Resorption des Liquors für den Druckanstieg verantwortlich ist, kann noch nicht beantwortet werden.

Die Allgemeinsymptomatik nach Vitamin A-Intoxikation läßt sich teilweise infolge Beeinflussung der Schilddrüsenfunktion erklären. Vitamin A vermindert die Thyroxinausschüttung aus der Schilddrüse (SCHNEIDER), was therapeutisch ausgenutzt wird, indem Kranken mit Hyperthyreosen Vitamin A appliziert erhalten (HIRSCH u. WOSCHÉE).

Demnach könnte man die von den eigenen Kranken geklagten Beschwerden wie Mattigkeit, Abgeschlagenheit, Müdigkeit, vermehrtes Schlafbedürfnis, Appetitlosigkeit, Kälteintoleranz und Schüttelfröste als Zeichen einer durch Vitamin A verursachten Hypothyreose auffassen. Demgegenüber konnten MATTEINI und ARCANGELI aber im Tierversuch nachweisen, daß eine starke Überdosierung von Vitamin A zu einer Vermehrung der TSH-produzierenden basophilen Zellen der Hypophyse und damit zu einer Schilddrüsenüberfunktion führt. Ob die während der Vitamin A-Therapie aufgetretenen Begleiterscheinungen wie Nervosität, Gereiztheit, Schlafstörungen, paroxysmale Tachykardien, Heißhunger und Haarausfall als Symptome einer durch Vitamin A vorübergehend ausgelösten Hyperthyreose angesehen werden können, muß demzufolge dahingestellt bleiben.

Ein starkes Austrocknen der Mund- und Nasenschleimhäute kommt sowohl bei Vitamin A-Mangel als auch bei der Vitamin A-Intoxikation vor. Da Vitamin A eine antikeratisierende Wirkung auf das unverhornte Schleimhautepithel hat, führt sein Fehlen zwangsweise zu einer Verhornung, wodurch die Trockenheit der Schleimhäute bei der Vitamin A-Mangelkrankheit eine gewisse Erklärung findet. Welcher Wirkungsmechanismus der Austrocknung von Mund- und Nasenschleimhäuten nach hohen Dosen Vitamin A zugrunde liegt, ist derzeit noch nicht bekannt.

Die nach hohen Dosen Vitamin A zu beobachtende Abschuppung der Haut soll auf einen lysosomen-labilisierenden Effekt zurückgehen. Dabei sollen durch Vitamin A aus dem Lysosomen Proteasen und saure Hydrolasen freigesetzt werden. Die letzteren lösen die fibrillären Proteine auf, die dem Stratum corneum seine Festigkeit verleihen (JARRETT

u. SPEARMAN; ROTHBERG; ANTON u. BRANDES, SAGAMI u. KITANO).

Diese, zumeist im Tierversuch gewonnenen Erkenntnisse, können nur einige der am Menschen durch hohe Vitamin A-Dosen hervorgerufenen Nebenwirkungen erklären. Das bei den eigenen Kranken beobachtete Krankheitsbild der A-Hypervitaminose war in seiner Symptomatik - trotz weitgehend einheitlicher Dosierung - sehr vielfältig, zum Teil aber auch gegensätzlich.

Zusammenfassend stellt sich somit die Frage, ob und wann eine Behandlung der Psoriasis mit hohen Dosen Vitamin A indiziert ist. Auf Grund der eigenen Erfahrungen ist der anfänglich in die hochdosierte Vitamin A-Behandlung der Psoriasis gesetzte Optimismus nur teilweise berechtigt, da langjährige Beobachtungen über Dauer der Erscheinungsfreiheit und Ausmaß der nachfolgenden Rezidive bislang fehlen.

In keinem Fall sollte die auf bestimmte Körperregionen beschränkte und ambulant durch übliche Externa beeinflußbare Form der Psoriasis der im Gesamtorganismus doch erhebliche Nebenwirkungen hervorrufenden Vitamin A-Therapie unterzogen werden. Dies gilt um so mehr, als nach den eigenen Behandlungsergebnissen weder völlige Abheilung noch Rezidivfreiheit bei den so behandelten Psoriatikern zu erzielen war. Andererseits konnte bei einem Teil der eigenen Fälle nach wochen- bis monatelangen erfolglosen Therapieversuchen mit den üblichen Mitteln erstmals mit der hochdosierten Vitamin A-Behandlung eine Besserung der Psoriasis erzielt werden. Unseres Erachtens erscheint es daher gerechtfertigt, bei den Fällen von Psoriasis, die einerseits wegen der Schwere der Verlaufsform stationär

behandelt werden müssen und andererseits der üblichen Lokalbehandlung nicht zugänglich sind, einen Therapieversuch mit toxischen Vitamin A-Dosen zu machen. In diesem Zusammenhang sei darauf hingewiesen, daß auch die in schweren Fällen von Psoriasis angewandte Therapie mit Zytostatika ein mit erheblichen Nebenwirkungen einhergehender Eingriff in den menschlichen Organismus darstellt. Die Vitamin A-Behandlung sollte wegen der Vielfältigkeit und dem nicht voraussehbaren Ausmaß der Nebenwirkungen grundsätzlich zunächst noch stationär erfolgen. Treten bei Erhöhung der Tagesdosis Beschwerden auf, sollte die täglich zugeführte Menge Vitamin A reduziert werden. Wenn, wie bei einem Teil der eigenen Kranken, das Allgemeinbefinden sehr stark beeinträchtigt und die Nebenerscheinungen therapeutisch nicht beeinflußbar sind, sollte die Vitamin A-Behandlung abgebrochen werden. Auch sollte wegen der doch zum Teil erheblichen Nebenwirkungen eine Rezeptpflicht für hochkonzentrierte Vitamin A-Präparate eingeführt werden. Wegen der im Tierversuch beschriebenen teratogenen Wirkung hoher Vitamin A-Dosen gilt eine bestehende oder zu erwartende Schwangerschaft als absolute Kontraindikation.

F. ZUSAMMENFASSUNG

Einleitend wird Vorkommen, Resorption und Stoffwechsel des Vitamin A erörtert und eine kurze Darstellung der Vitamin A-Mangelkrankheit sowie eine Zusammenstellung der im einschlägigen Schrifttum dargelegten Formen der A-Hypervitaminose gegeben. Des weiteren werden die bisher bekannten experimentellen Ergebnisse über Vitamin A besprochen sowie ein Überblick über die klinischen Ergebnisse der Vitamin A-Therapie bei Hautkrankheiten gegeben. Beim eigenen Krankengut (15 Patienten) handelt es sich um 11 Kranke mit Psoriasis und um 4 Kranke mit Mykosis fungoides, die mit hohen Dosen Vitamin A behandelt wurden, wobei die peroral verabreichte Tagesdosis je nach Verträglichkeit bis 3 Millionen IE und die Gesamtdosis bis 8o Millionen IE Vitamin A betrug.

Die Behandlungsergebnisse lassen erkennen, daß toxische Vitamin A-Dosen eine günstige Wirkung auf die Psoriasis ausüben. Bemerkenswert ist, daß insbesondere schwere und durch die übliche Therapie nur schlecht beeinflußbare Fälle auffallend gut auf diese Behandlung ansprachen. Trotz der zahlreich aufgetretenen Psoriasisrezidive, die bei der Chronizität der Krankheit auch nach andersartiger Therapie zu erwarten sind, erscheinen uns weitere Versuche mit Vitamin A aufgrund bestimmter, zuvor erörterter Kriterien bei der Psoriasis angezeigt.

Bei den 4 Kranken mit Mykosis fungoides konnte mit einer im Anschluß an die Vitamin A-Gabe durchgeführten radiologisch-zytostatischen Therapie eine gewisse Abflachung der Hautinfiltrate und -tumoren erzielt werden, je-

doch kam es in allen Fällen nachfolgend zu einer erneuten Manifestation mykosider Infiltrate bzw. Tumoren.

Die bei den eigenen Kranken während der peroralen Vitamin A-Therapie beobachteten Nebenwirkungen, die im Einzelfall sehr vielfältig und weitgehend unabhängig von der Höhe der applizierten Vitamin A-Dosis waren, erwiesen sich ausnahmslos als reversibel. Eine Erklärung für den Wirkungsmechanismus von Vitamin A auf Psoriasis und Tumorzelle sowie für die Nebenwirkung auf den Gesamtorganismus steht zur Zeit noch aus. Die bisher bekannten Theorien hierüber werden dargetan, wobei an Hand der im Experiment erwiesenen Resultate versucht wird, die tierexperimentellen Untersuchungsergebnisse mit den eigenen klinischen Beobachtungen bei Kranken mit Psoriasis und Mykosis fungoides in Zusammenhang zu bringen. Da sich Untersuchungsergebnisse beim Tier nur bedingt auf den Menschen übertragen lassen, sind die Ausführungen mehr oder minder von hypothetischem Charakter.

Während der Gravidität ist eine Behandlung mit toxischen Vitamin A-Dosen kontraindiziert. Auch sollte baldmöglichst der vorgeschlagenen Rezeptpflicht für hochkonzentrierte Vitamin A-Präparate entsprochen werden.

G. SCHRIFTTUMSVERZEICHNIS

1. ADAM, W. und NIKOLOWSKI, W.: Vitamin A-Therapie und 17-Ketosteroid-Ausscheidung. Arch.exp.Derm. 201, 141-145 (1955)

2. AMMANN, P., HERWIG, K. und BAUMANN, Th.: Beitrag zur A-Hypervitaminose. Helv.paediat.Acta 23, 137-146 (1968)

3. ANTON, E. and BRANDES, D.: Lysosomes in mice mammary tumors treated with cyclophosphamide. Cancer 21, 483-500 (1968)

4. ARRIGHI, F.: Un traitement valable du psoriasis. Bull.Soc.franç.Derm.Syph. 67, 774-775 (1960)

5. BEER, P.: Untersuchungen über die Wirkung der Vitamin A-Säure. Dermatologica (Basel) 124, 192-195 (1962)

6. BIFULCO, E.: Vitamin A intoxication: report of a case in an adult. New Engl. J. Med. 248, 690-692 (1953)

7. BURGOON, C.F. JR., GRAHAM, J.H., URBACH, F. and MUSGNUG, R.: Effect of vitamin A on epithelial cells of skin. Arch.Derm. 87, 63-80 (1963)

8. COHLAN, S.Q.: Excessive intake of vitamin A as a cause of congenital malformations in the rat. Science 117, 535-541 (1953)

9. COLLAZO, H.A. und RODRIGUEZ, J.S.: Hypervitaminose A. Die Symptomatologie der durch Fütterung von reinem Vitamin A an jungen Ratten hervorgerufenen Hypervitaminose A. Klin.Wschr. 12, 1732-1734 (1933)

1o. DALDERUP, L.M., VERMEULEN, C.W. and VERBEEK, A.:	Vitamin A and acne vulgaris. Internat.Z.Vit.Forsch. 38, 451-453 (1968)
11. DAVIDSON, D.M. and SOBEL, A.E.:	Aqueous vitamin A in acne vulgaris. J. invest. Derm. 12, 221-225 (1949)
12. DOMAGK, G. und DOBENECK, P.:	Über histologische Befunde bei der Überdosierung mit Vitamin A-Konzentrat. Virchows Arch.path.Anat. 29o, 385-391 (1933)
13. DRABLÖS, A. and SLÖRDAHL, J.:	Chronic vitamin A poisoning. Acta paediat. (Uppsala) 48, 5o7-513 (1959)
14. DRIGALSKI, W. und LAUBEMANN, W.:	Über Schädigungen durch Vitamin A. Histologische Untersuchungen an Rattenorganen. Klin.Wschr. 1933, 1171-1174
15. EHRENGUT, W.:	Akuter benigner Hydrocephalus durch Hypervitaminosis A (Syndrom Marie-Sée) bei Keratomalacie. Z. Kinderheilk. 77, 468-482 (1955)
16. ELLIOTT, R.A. Jr. and DRYER, R.L.:	Hypervitaminosis A. Report of a case. J.Amer.med.Ass. 161, 1157-1159 (1956)
17. FEDOTIN, M.S.:	Hypervitaminosis A causing pseudotumor cerebri. J.Amer.med.Ass. 212, 628-629 (197o)
18. FEGELER, F. und RAHMANN-ESSER, M.:	Zum Vitamin A- und -Karotin-Serumspiegel bei Hautgesunden und Hautkranken. Derm.Wschr. 153, 233-24o (1967)
19. FEGELER, F. und RAHMANN-ESSER, M.:	Einfluß von Vitamin A und Hydrokortison auf den RNS- und Eiweißstoffwechsel normaler und psoriatischer Epidermis. Arch.klin.exp.Derm. 229, 1o2-1o9 (1967)

2o. FELL, H.B. and MELLANBY, E.: Metaplasia produced in cultures of chick ectoderm by high vitamin A. J.Physiol. (Lond.) 119, 47o-488 (1953)

21. FORST, P. and WEINSTEIN, G.D.: Topical administration vitamin A acid for ichtyosiform dermatoses and psoriasis. J.Amer.med.Ass. 2o7, 1863-1868 (1969)

22. FREY, J.R. und SCHOCH, M.A.: Therapeutische Versuche bei Psoriasis mit Vitamin A, zugleich ein Beitrag zur A-Hypervitaminose. Dermatologica (Basel) 1o4, 8o-86 (1952)

23. GERBER, A., RAAB, A.P. and SOBEL, A.E.: Vitamin A poisoning in adults. With description of case. Amer.J.Med. 16, 729-745 (1954)

24. GIROUD, A.: Vitamin A et tératogénèse; Teratogenesis Basel: Schwabe 1964: 44o-45o

25. DE GRACIANSKI, P., BOULLE, S. et LEFORT, A.P.: Heureux effet du traitement par la vitamine A synthétique dans un cas de pityriasis rubra pilaire généralisé. Bull.Soc.franç.Derm.Syph. 59, 152-153 (1952)

26. HIRSCH, W. und WOSCHÉE, G.: Hyperthyreose - Therapie mit Vitamin A. Ther.d.Gegenw. 1o6, 251-256 (1967)

27. HOEFER-JANKER, H., KHAZNE, F. und SCHEEF, W.: Erste klinische Erfahrungen mit subtoxischen Vitamin A-Dosen im Rahmen der radiologischen und zytostatischen Tumortherapie. Krebsarzt 24, 2o3-2o7 (1969)

28. HOEFER-JANKER, H., SCHEEF, W. und BLUMENBERG, F.W.: Überraschende Wirkung subtoxischer Vitamin A-Dosen auf die Psoriasis. Ärztl.Prax. 93, 5238-5242 (1969)

29. HOHLWEG, W.: Über die Hemmung der Östrusreaktion durch Vitamin A. Klin.Wschr. 29, 193 (1951)

3o. JACKSON, F.G.: A thousand days in the arctic. Harper and Brothers, New York, 1, 8o u. 1o5 (1899); zit. nach Amer.J.Dis.Child. 85, 316-334 (1953)

31. HUNTER, R. and PINKUS, H.: The effect of oral vitamin A on the number of keratin cells of human epidermis. J.invest.Derm. 37, 459-46o (1961)

32. JARRETT, A. and SPEARMAN, R.I.C.: Vitamin A and the skin. Brit.J.Derm. 82, 197-199 (197o)

33. JOHNSON, J.E., RINGSDORF, W.M. and CHERASKIN, E.: Relationship of vitamin A and oral leukoplakia. Arch.Derm. 88, 6o7-612 (1963)

34. KALKOFF, K.W. und CONRATHS, H.: Zur peroralen Vitamin A-Therapie von Dermatosen. Münch.med.Wschr. 98, 1129-1135 (1956)

35. KIERLAND, R.R. and KULWIN, M.H.: Pityriasis rubra pilaris, a clinical study. Arch.Derm. 61, 925-93o (195o)

36. KLANDER, J.V.: Treatment of some dermatoses by local injection of vitamin A. Histologic effect on human epidermis: effective treatment of plantar warts. Arch.Derm. 81, 253-259 (196o)

37. KOSSEL, A.: Hypervitaminosen A, D und K. Landarzt 42, 1528-1533 (1966)

38. LAWRENCE, D.J. and BERN, H.A.: On the spezifity of the response of mouse epidermis to vitamin A. J.invest.Derm. 31, 313-325 (1958)

39. LECLERCQ, R.: La vitamine A en dermatologie. Ann.Derm.Syph. (Paris) 78, 173-187 (1951)

40. LIGHT, R.F., ALSCHER, R.P. and FREY, C.N.: Hypoprothrombinemia production by overdose of vitamin A. Science 100, 225-229 (1944)

41. LINDHARD, J.: Medd. om Gronland 41, 461 (1913); zit. nach Z.ärztl.Fortbild. 58, 606-610 (1964)

42. LONIE, R.C.: Excess vitamin A as a cause of food poisoning. New Zealand Med.J. 49, 680-685 (1950)

43. MARIE, J. et SEE, G.: Hydrocéphalie aigue bénigne du nourrisson après ingestion d'une dose massive et unique de vitamines A et D. Arch.franç.Pédiat. 8, 563-565 (1951)

44. MATTEINI, M. e ARCANGELI, P.: Ghiandole endocrine e loro rapporti con le alterazioni tissurali nell'ipervitaminosi A. Riv.crit.clin.med. 51, 281-360 (1951)

45. MIESCHER, G.: Die Behandlung der Ichthyosis mit Vitamin A. Dermatologica (Basel) 108, 300-303 (1954)

46. MIESCHER, G. und STARK, O.: Betrachtungen zum Problem der Aknebehandlung. Dermatologica (Basel) 101, 225-230 (1950)

47. MORRICE, G.M. Jr., HAVENER, W.H. and KAPETANSKY, F.: Vitamin A intoxication as a cause of pseudotumor cerebri. J.Amer.med.Ass. 173, 1802-1805 (1960)

48. NATER, J.P. and DOEGLAS, H.M.G.: Halibut liver poisoning in 11 fishermen. Acta derm.-venereol. (Stockh.) 50, 109-113 (1970)

49. NAZ, J.F. and EDWARDS, W.M.: Hypervitaminosis A. A case report. New Engl.J.Med. 246, 87-89 (1952)

50. OLIVER, T.K. Jr.: Chronic vitamin A intoxication, report of a case in an older child and review of the literature. Am.J.Dis.Child. 95, 57-68 (1958)

51. PALLUDAN, B.: Swine in teratological studies. In: Swine in biochemical research, Seattle, Washington: Frayn, 1966

52. PINKUS, H. and HUNTER, R.: Biometric analysis of the effect of oral vitamin A on human epidermis. J.invest.Derm. 42, 131-136 (1964)

53. PORTER, A.D.: Vitamin A in some congenital anomalies of the skin. Brit.J.Derm. 63, 123-127 (1951)

54. PROCHAZKA-FISHER, J.: Untersuchungen über Vitamin A-Resorption bei Hautgesunden und Acnepatienten. Arch.Derm.Syph. (Berl.) 199, 446-457 (1955)

55. PROCHAZKA-FISHER, J.: Die Behandlung der Ichthyosis mit Vitamin A. Arch.Derm.Syph. (Berl.) 199, 459-473 (1955)

56. PRUTKIN, L.: The effect of vitamin A acid on hyperkeratinisation and the keratoacanthom. J.invest.Derm. 49, 165-172 (1967)

57. RAASCHOU-NIELSEN, W.: Chronic intoxication with vitamin A in adults. Dermatologica (Basel) 123, 293-300 (1961)

58. REISS, F. and CAMPBELL, R.M.: The effect of topical application of vitamin A with special reference to the senile skin. Dermatologica (Basel) 108, 121-128 (1954)

59. REYERSBACH, G.C., HANELIN, J. and JOPLIN, R.J.: Vitamin A intoxication. Report of a case. New Engl.J.Med. 246, 978-98o (1952)

6o. ROBERT, P.: Blutchemische Untersuchungen bei verschiedenen Hautaffektionen, insbesondere bei Vitiligo. Dermatologica (Basel) 1o2, 253-277 (1951)

61. RODAHL, K.: Toxicity of polar bear liver. Nature (Lond.) 164, 53o-531 (1949)

62. RODAHL, K. and MOORE, T.: The vitamin A content and toxicity of bear and seal liver. Biochem.J. 37, 166-168 (1943)

63. ROTHBERG, S.: The cultivation of embryonic chicken skin in a chemically defined medium, and the reponse of the epidermis to excess of vitamin A. J.invest.Derm. 49, 35-38 (1967)

64. RUST, S.: Hypervitaminosen. Z.Haut-u.Geschl.-Kr. 16, 35o-355 (1954)

65. SABELLA, J.D., BERN, H.A. and KAHN, R.H.: Effect of locally applied vitamin A and estrogen on rat epidermis. Proc.Soc.exp.Biol. (N.Y.) 76, 499-5o3 (1951)

66. SAGAMI, S. and KITANO, Y.: Electron microscopic study of the effect of vitamin A on the differentiation of the reconstructed embryonic chick skin. Brit.J.Derm. 83, 565-571 (197o)

67. SCHIMPF, A. und HERTEL, V.: Besondere Verlaufsform einer Pityriasis rubra pilaris (Devergie). Z.Haut-u.Geschl.-Kr. 61, 1-1o (1966)

68. SCHIRMACHER, H. und SCHNEIDER, J.: Grenzen und Möglichkeiten der Vitamin A- und C-Übervitaminisierung bei inoperablen und strahlenresistenten Karzinomen. Z.Geburtsh.Gynäk. 144, 172-182 (1955)

69. SCHNEIDER, M.: Einführung in die Physiologie des Menschen. 15. Aufl., Springer Verl., Berlin-Göttingen-Heidelberg 1964

7o. SHAW, E.W. and NICCOLI, J.Z.: Hypervitaminosis A: report of case in an adult male. Ann.intern.Med. 39, 131-134 (1953)

71. STUDER, A. und FREY, J.R.: Über Hautveränderungen der Ratte nach großen oralen Dosen von Vitamin A. Schweiz.med.Wschr. 79, 382-384 (1949)

72. STÖTTGEN, G.: Zur Lokalbehandlung von Dermatosen mit Vitamin A-Säure. Dermatologica (Basel) 124, 65-8o (1962)

73. SULZBERGER, M.B. and LAZAR, M.P.: Hypervitaminosis A. Report of a case in an adult. J.Amer.med.Ass. 146, 788-793 (1951)

74. TÉMIME, P. et PRIVAT, Y.: Hyperkératose congénitale ichtyosiforme avec taux normal de vitaminémie A. Bull.Soc.franç.Derm.Syph. 68, 5o4-5o5 (1961)

75. WHITTLE, C.H., WOODS, B., GRANGE, R.V., CARPENTER, R.G. and CASBOLD, J.A.: The treatment of psoriasis with vitamin A and Triamcinolone. Brit.J.Derm. 73, 433-438 (1961)

76. WOODWARD, W.K., MILLER, L.J. and LEGANT, O.: Acute and chronic hypervitaminosis in an 4-month-old infant. J.Pediat. 59, 26o-264 (1961)

77. WULF, K., KOCH, H. und SCHULZ, K.H.: Erythrokeratodermia figurata variabilis vom Typ Mendes da Costa, eine durch Vitamin A beeinflußbare Dermatose. Derm.Wschr. 142, 1012-1016 (1960)

78. WULF, K.: Zur Vitamin A-Behandlung der Leukoplakien. Arch.klin.exp.Derm. 206, 495-498 (1957)

79. ZIERZ, P., TANGNER, M. und BRAXMAIER, G.: Vitamin A bei entzündlichen, und vorwiegend mit Verhornungsstörungen einhergehenden Hautkrankheiten. Arch.klin.exp.Derm. 207, 86-98 (1958)

Zum Schluß danke ich Herrn Professor Dr. med. F. NÖDL dafür, daß ich an seiner Klinik das vorliegende Thema bearbeiten durfte.

Gleichzeitig gilt mein Dank Herrn Professor Dr. med. A. SCHIMPF für seinen Rat und seine Hilfe bei der Abfassung der Arbeit.

LEBENSLAUF

Am 19. Juni 194o wurde ich als Sohn des Apothekers Karl Jansen und seiner Ehefrau Marlene geb. Kleffmann in Altenhundem/Westfalen geboren. Nach dem Besuch der Volksschule Bilstein/Westfalen und des Progymnasiums in Altenhundem bestand ich am 1.3.1961 das Abitur am Städtischen Neusprachlichen Gymnasium in Olpe/Westfalen. Eine zweijährige Tätigkeit als Apothekerpraktikant in der Löwen-Apotheke in Düren beendete ich mit der pharmazeutischen Vorprüfung. Danach studierte ich je ein Semester Botanik und Pharmazie an der Universität Bonn. Anschließend Studium der Medizin an den Universitäten Köln, Erlangen und Saarbrücken, wo ich am 16.7.197o das Staatsexamen ablegte. Vom 1.8.197o bis 31.7.1971 war ich als Medizinalassistent an den Universitätskliniken Homburg, und zwar je vier Monate an der Hautklinik, an der Medizinischen Klinik und Poliklinik und an der Chirurgischen Klinik.